

réalités

n° 277

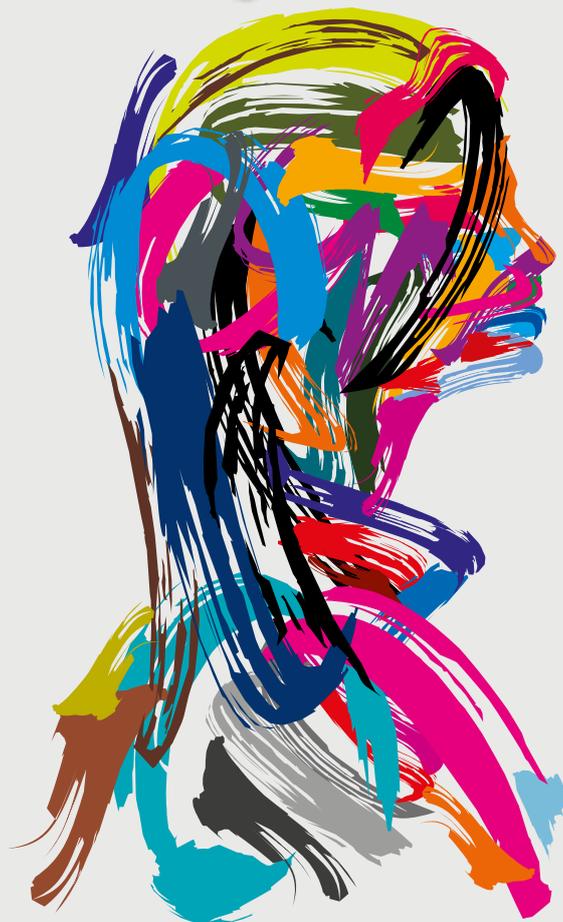
Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



Comptes rendus des 14^{es} JIRD

10 et 11 octobre 2018

Palais des Congrès de Versailles



www.realites-dermatologiques.com

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

NOUVEAU



kyntheum®

Brodalumab

Visiblement plus sûr de soi

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

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

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

LEO®

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

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

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

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

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

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





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

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

Jeudi 3 et vendredi 4 octobre 2019

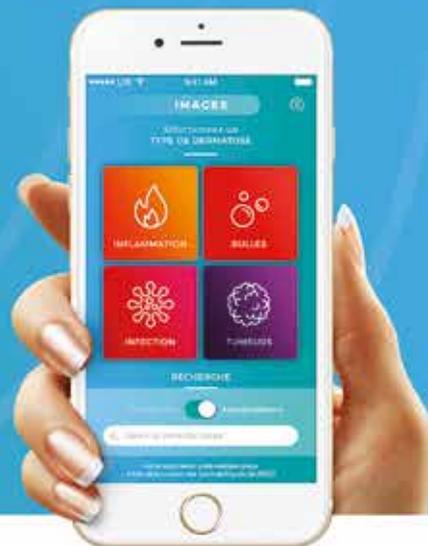
Palais des Congrès – Bordeaux



INTUITIVE ET SIMPLE D'UTILISATION

L'application ResoImages est un atlas de dermatologie contenant des images de lésions cutanées.

Créée en toute indépendance par une communauté de dermatologues membres de RESO, avec le soutien institutionnel de LILLY, l'application est un outil visant à améliorer la prise en charge et le parcours de soin des patients.



VISUALISER



RÉALITÉ AUGMENTÉE

Un dispositif de réalité augmentée permet de projeter certaines lésions sur la peau, afin de les visualiser en conditions réelles.

Cliquez sur chaque catégorie de dermatoses pour faire défiler les pathologies et les photographies associées.

• Inflammation

psoriasis, eczéma, urticaire, maladie de Verneuil, vitiligo..

• Infection

bactérienne, mycosique, virale, parasitaire

• Bulles

• Tumeurs

tumeur bénigne, carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde et précurseur, mélanome



Depuis l'écran d'accueil, vous pouvez directement accéder à des images par mots-clés ou par zone du corps, grâce à la double fonctionnalité de recherche.



COMPRENDRE

Chaque visuel est accompagné d'un descriptif de la pathologie, rédigé par un dermatologue expert, hospitalier ou libéral.



ALLER + LOIN

Pour plus d'informations, contactez-nous à contact@resoimages.com

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. Scharztz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRETARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 4^e trimestre 2018

Sommaire

Décembre 2018

n° 277



Jeudi 11 octobre 2018 Peau et hémopathies

QUESTIONS FLASH

10 Quoi de neuf dans les dermatoses neutrophiliques ?
C. Lepelletier

13 Lymphomes/leucémies pédiatriques à début dermatologique
J.-H. Dalle

14 Ces petits signes qui font découvrir une hémopathie
J.-D. Bouaziz

16 Auto-immunité et hémopathies myéloïdes
A. Mekinian

18 Tricky lymphomas
A. de Masson

Jeudi 11 octobre 2018 Peau et métabolisme

MISES AU POINT INTERACTIVES

22 La peau après chirurgie bariatrique
T. Schmitt

QUESTIONS FLASH

24 Acanthosis nigricans et grande insulino-résistance
C. Vigouroux

26 Une xanthomatose éruptive
E. Bruckert

28 Hidradénite suppurée et syndrome métabolique
C. de Belilovsky

30 Hyperhomocystéinémie : mythes et réalités
J.-B. Monfort

31 Carences : un diagnostic par la clinique
M. Dandurand

34 Calciphylaxie : savoir la reconnaître
M. Dandurand

Vendredi 12 octobre 2018

Peau et environnement

**MISES AU POINT
INTERACTIVES**

**38 Maladies infectieuses vectorielles
en France métropolitaine :
intérêt pour le dermatologue**
P. del Giudice

**41 Conservateurs des cosmétiques :
vérités et idées reçues**
C. Bernier

46 Actualités des photodermatoses
H. Adamski

**50 Les perturbateurs endocriniens
et leurs conséquences**
P. Bartaire

**58 Dermatoses liées aux morsures
d'araignées**

B. Milpied-Homsi

**59 Quand les plantes nous veulent
du mal !**

M. Avenel-Audran

**60 Peau et cannabis : ce que tout
dermatologue doit savoir**

D. Tennstedt, J. Dubois

62 La peau du travailleur
M.-N. Crépy

**64 Risques des protecteurs solaires :
mythes et réalités**

J.-L. Schmutz

QUESTIONS FLASH

54 Dermatoses marines et aquatiques
L. Misery

**54 Risques dermatologiques liés aux
tatouages**
N. Kluger

**55 Risques liés aux écrans d'ordinateur
et appareils connectés**
N. Kluger

56 Coup de chaud sur la peau
C. Lepelletier

PEAU ET LASERS

66 Lasers, EBDs et phototypes
B. Pusel, H. Cartier, T. Fusade

Un bulletin d'abonnement est en page 20.



**14^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS
THÉRAPEUTIQUES EN DERMATOLOGIE**



Jeudi 11 octobre 2018

Peau et hémopathies

Concepteurs: J.-D. Bouaziz et B. Arnulf

Questions flash – Peau et hémopathies

Quoi de neuf dans les dermatoses neutrophiliques ?

C. LEPELLETIER

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Que sait-on en 2018 de la physiopathologie des dermatoses neutrophiliques ?

Les dermatoses neutrophiliques (DN), auxquelles appartiennent le syndrome de Sweet (SS) et le *pyoderma gangrenosum* (PG), sont caractérisées par un infiltrat aseptique de polynucléaires neutrophiles matures, cutané et parfois systémique, et l'association fréquente à une pathologie sous-jacente.

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont caractérisées par un dysfonctionnement de l'immunité innée conduisant à une inflammation systémique et à une production cytokinique excessive, en particulier d'interleukine 1 bêta (IL-1 β). Le terme "auto-inflammation" a d'abord été utilisé pour décrire un groupe de syndromes héréditaires monogéniques, associant des accès fébriles récurrents et des manifestations systémiques diverses, telles la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ou les cryopyrinopathies. De plus en plus de syndromes appartenant à ce spectre de MAI monogéniques sont décrits et le concept d'auto-inflammation s'est étendu à des maladies polygéniques telles que la maladie de Behçet ou l'hydrosadénite supprimée.

Les DN ont récemment été incluses dans le spectre des MAI [1], sur des arguments à la fois phénotypiques et physiopathologiques. Il existe en effet des manifestations communes systémiques (fièvre), extra-cutanées (articulaires par exemple) et cutanées, caractérisées par un afflux de polynucléaires neutrophiles. La plupart des MAI monogéniques comportent ainsi une atteinte dermatologique cliniquement comparable à celle observée

au cours des DN. Le syndrome PAPA (*Pyogenic Arthritis Pyoderma gangrenosum and Acne*) est défini par la présence de PG, associée à une acné et à une arthrite pyogénique. Les lésions érysipéloïdes neutrophiliques de la FMF, ou les lésions urticariennes neutrophiliques observées au cours des cryopyrinopathies ou du syndrome TRAPS, partagent des similitudes avec les lésions de SS. L'aspect histologique observé de certaines lésions cutanées au cours des MAI monogéniques est également très proche de celui des DN, caractérisé par un infiltrat dermique parfois massif de polynucléaires neutrophiles.

Au cours des DN, il semble exister une activation de l'inflammasome, responsable d'une production accrue et dérégulée d'IL-1 β , de cytokines pro-inflammatoires (IL17, TNF α) et de chimiokines entraînant une activation et un recrutement des polynucléaires neutrophiles. Cela va favoriser la production et l'activation de métalloprotéases MMP-9 et MMP-2, qui vont entraîner une destruction tissulaire.

Pourquoi l'inflammasome s'active-t-il chez les patients atteints de dermatose neutrophilique ? Cette question est loin d'être résolue. Des facteurs génétiques prédisposants pourraient être en jeu : des mutations chez des patients atteints de PG ou de SS non syndromiques ont déjà été rapportées dans les gènes suivants, tous impliqués dans des MAI monogéniques et entraînant une hyperactivation de l'inflammasome (*MEFV* et *NLRP3* par exemple). Des mutations de *JAK2* chez des patients atteints de PG ont également été rapportées.

Dermatoses neutrophiliques et hémopathies

Une hémopathie, en particulier myéloïde, serait présente chez 16 % des patients atteints de SS et chez près de 20 % des patients atteints de PG après 65 ans.

L'apparition d'une DN au cours d'une hémopathie myéloïde pourrait être liée à la maturation du précurseur myéloïde immature clonal, présent dans la moelle osseuse, en un polynucléaire d'allure normale dans la peau. En effet, les cellules myéloïdes clonales gardent un certain degré de plasticité et peuvent se différencier en cellules plus matures sous l'influence de facteurs environnementaux. Les mêmes anomalies cytogénétiques ont ainsi pu être mises en évidence dans les neutrophiles infiltrant la peau et dans la moelle osseuse des patients atteints de SS associé à un syndrome myélodysplasique ou à une leucémie aiguë myéloblastique [2, 3]. La différenciation de la cellule myéloïde clonale en neutrophile mature pourrait être liée à l'administration de traitements entraînant la maturation de la cellule clonale (G-CSF, *all-trans retinoic acid* [ATRA], inhibiteurs de FLT3). Lorsque ces traitements ne sont pas en jeu, les éventuels facteurs locaux en cause ne sont pas connus.

Comorbidités du pyoderma gangrenosum

De nombreuses études se sont intéressées aux pathologies associées au *pyoderma gangrenosum*.

Une revue systématique récente de la littérature [4] retrouvait une pathologie sous-jacente chez près de 57 % des patients atteints de PG, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) – notamment la rectocolite hémorragique – étant les maladies les plus fréquemment retrouvées (près de 20 % des patients), suivies des rhumatismes inflammatoires et des hémopathies malignes.

Une étude rétrospective américaine portant sur plus de 350 patients atteints de PG s'est intéressée aux comorbidités en fonction de l'âge des patients [5]. Les MICI constituaient la principale pathologie associée au PG chez les sujets de moins de

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie



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

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

Actualités et perspectives
des grands congrès 2018

Avec la
participation de



Dr P.-A.
BECHEREL



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



Dr B.
HALIOUA



Quelques études originales dans le psoriasis
Mon tiercé gagnant



Dr Z.
REGUIAÏ



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

Cette retransmission est accessible sur le site :

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

▶▶▶ Inscrivez-vous ◀◀◀

La retransmission est strictement réservée au corps médical.

Inscription obligatoire.

Cette webconférence est organisée avec le soutien institutionnel de



Questions flash – Peau et hémopathies

65 ans (près de 50 % des patients). Chez les patients de plus de 65 ans, une hémopathie maligne était retrouvée dans près de 20 % des cas et une tumeur solide dans près de 15 %. Les auteurs soulignent l'importance de la recherche soigneuse d'une pathologie associée lors du diagnostic de PG par un examen clinique complet et systématique ainsi qu'un bilan biologique comportant au minimum un hémogramme avec frottis sanguin (syndrome myélodysplasique, leucémie, anémie ferriprive ou inflammatoire au cours d'une MICI) et une électrophorèse des protéines sériques chez les sujets de plus de 65 ans. La recherche d'une tumeur solide doit être orientée par l'âge et le(s) point(s) d'appel clinique(s).

Enfin, une équipe américaine s'est intéressée au risque de récurrence en cas d'intervention chirurgicale chez les patients ayant un antécédent de PG [6]. Les résultats de cette étude rétrospective portant sur 166 patients montraient un risque de récurrence de 15 %, avec un risque accru en cas de procédure invasive (laparotomie, pose de prothèse de hanche...) et de PG encore actif. De façon intéressante, la prise d'un traitement immunosuppresseur au moment de la procédure et le délai depuis l'épisode initial de PG ne semblaient pas modifier ce risque. L'impact des pathologies associées (MICI par exemple) dans le risque de récurrence n'a pas été étudié. Malgré les limites de cette étude (faible nombre d'événements, caractère rétrospectif et unicentrique), il semble licite de recommander la prudence lors des gestes chirurgicaux chez un patient aux antécédents (même anciens) de PG et de le prévenir du risque de récurrence.

Critères diagnostiques du pyoderma gangrenosum

Le diagnostic de *pyoderma gangrenosum* est très difficile et repose en premier lieu sur l'exclusion de ses nombreux diagnostics différentiels. Cette situation entraîne un retard diagnos-

tique et donc thérapeutique fréquent, qui peut lui-même être responsable de séquelles esthétiques et fonctionnelles majeures. De plus, l'absence de critères diagnostiques consensuels rend difficile l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques. Peu d'essais randomisés ont été menés dans le PG, et l'un d'entre eux a dû exclure après randomisation près de 8 % des patients pour erreur diagnostique!

Une équipe internationale composée d'experts a cette année proposé des critères diagnostiques pour le PG dans son variant classique, en utilisant la méthode Delphi [7]. Les experts ont ainsi proposé de façon consensuelle des critères diagnostiques incluant 1 critère majeur (biopsie d'une bordure de l'ulcération montrant un infiltrat neutrophilique) et 8 critères mineurs. Ces critères mineurs étaient histologiques (exclusion d'une infection), anamnestiques (pathergie, antécédent de maladie inflammatoire du tube digestif ou rhumatismale, caractère rapidement évolutif), cliniques (érythème périphérique, caractère multiple des ulcérations, cicatrices cribri-formes) et thérapeutiques (évolution favorable sous immunosuppresseurs). L'absence d'infection n'était pas un critère obligatoire, la colonisation voire la surinfection bactérienne des lésions de PG étant possibles.

Les critères diagnostiques étaient ensuite testés de façon rétrospective sur plus d'une centaine de cas issus de la littérature (PG et ulcérations mimant un PG). L'association d'un critère majeur et de 4 critères mineurs permettait de porter le diagnostic de PG avec une sensibilité et une spécificité de 86 et 90 %, respectivement.

Le critère diagnostique majeur (infiltrat massif de polynucléaires neutrophiles sur la biopsie cutanée) pourrait toutefois fréquemment manquer en pratique courante (une des plus grandes cohortes rapportées ne retrouve ce critère que dans 12 % des cas).

Ainsi, ces critères peuvent guider le clinicien, mais leur intérêt réside surtout dans la stratégie de sélection des patients dans les essais cliniques. Une validation de ces critères au sein d'une cohorte prospective reste toutefois nécessaire.

Quoi de neuf dans le traitement du pyoderma gangrenosum ?

Seuls deux essais contrôlés ont été menés dans le PG : une étude comparant la corticothérapie générale à la ciclosporine (réponse complète : 47 % à 6 mois) et une étude comparant l'infliximab à un placebo (réponse complète : 21 % à 6 semaines). Une revue systématique des traitements systémiques dans le PG est parue en début d'année [8] : les molécules pour lesquelles les données sont les plus nombreuses et semblent les plus favorables (avec toutefois un niveau de preuve encore faible) sont la corticothérapie générale, la ciclosporine et les anti-TNF α , en particulier l'infliximab, avec un taux de réponse (complète ou partielle) variant de 60 à 80 % dans les études observationnelles. Les taux de rechute et de complications sous traitement ne sont pas négligeables.

Les anti-TNF α , en particulier l'infliximab, semblent un traitement prometteur dans le traitement du PG, y compris dans les formes non associées aux MICI. Une étude rétrospective multicentrique portant sur 10 patients atteints de PG non associé à une MICI montrait un taux de réponse complète d'environ 70 % avec un délai médian de réponse de 3 mois [9]. Des taux de réponse satisfaisants ont également été rapportés de façon rétrospective chez 7 patients atteints de maladie de Crohn et ayant une dermatose neutrophilique traités par ustekinumab (anti-IL12/IL23) [10].

Des essais contrôlés de bonne qualité sont nécessaires pour confirmer ces résultats, toutefois la rareté de la maladie et ses difficultés diagnostiques rendent

difficile la tenue de telles études. La place des anti-IL17, anti-IL23 et anti-JAK reste à définir.

BIBLIOGRAPHIE

1. SATOH TK, MELLETT M, CONTASSOT E *et al.* Are neutrophilic dermatoses autoimmune inflammatory disorders? *Br J Dermatol*, 2018;178:603-613.
2. SUJOBERT P, CUCCUINI W, VIGNON-PENNAM D *et al.* Evidence of differentiation in myeloid malignancies associated neutrophilic dermatosis: a fluorescent *in situ* hybridization study of 14 patients. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1111-1114.
3. MO W, WANG X, WANG Y *et al.* Clonal neutrophil infiltrates in concurrent Sweet's syndrome and acute myeloid leukemia: A case report and literature review. *Cancer Genet*, 2018;226:227:11-16.
4. KRIDIN K, COHEN AD, AMBER KT. Underlying Systemic Diseases in Pyoderma Gangrenosum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*, 2018;19:479-487.
5. ASHCYAN HJ, BUTLER DC, NELSON CA *et al.* The Association of Age With Clinical Presentation and Comorbidities of Pyoderma Gangrenosum. *JAMA Dermatol*, 2018;154:409-413
6. XIA FD, LIU K, LOCKWOOD S *et al.* Risk of Developing Pyoderma Gangrenosum after Procedures in Patients with a Known History of Pyoderma Gangrenosum – A Retrospective Analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:310-314.e1.
7. MAVERAKIS E, MA C, SHINKAI K *et al.* Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum. A Delphi Consensus of International Experts. *JAMA Dermatol*, 2018;154:461-466.
8. PARTRIDGE ACR, BAI JW, ROSEN CF *et al.* Effectiveness of systemic treatments for pyoderma gangrenosum: a systematic review of observational studies and clinical trials. *Br J Dermatol*, 2018;179:290-295.
9. ROUSSET L, DE MASSON A, BEGON E *et al.* Tumor necrosis factor-alpha inhibitors for the treatment of pyoderma gangrenosum not associated with inflammatory bowel diseases: a multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2018. doi: 10.1016/j.jaad.2018.10.006. [Epub ahead of print]
10. DE RISI-PUGLIESE T, SEKSIP P, BOUAZIZ JD *et al.* Ustekinumab treatment for neu-

trophilic dermatoses associated with Crohn's disease: a multicenter-retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2018. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.065. [Epub ahead of print]

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

Lymphomes/ leucémies pédiatriques à début dermatologique

J.-H. DALLE

Service d'Hémo-immunologie pédiatrique
Hôpital Robert-Debré, PARIS.
Université Paris 7 – Paris Diderot.

Les hémopathies malignes de l'enfant et de l'adolescent sont les pathologies malignes les plus fréquentes chez les enfants et adolescents (0-18 ans). Parmi les 2 500 nouveaux cas annuels de cancer pédiatrique, on compte environ 400 leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), 300 maladies de Hodgkin (MDH) et lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) et 150 leucémies aiguës myéloïdes (LAM).

L'existence de lésions dermatologiques au diagnostic initial ou lors de la rechute, sans être exceptionnelle, est limitée. Sans que l'on dispose de chiffres très précis, il est habituel de considérer que ces lésions sont plus fréquentes dans les LAM – où elles concernent entre 5 et 10 % des patients – que dans les LAL. Elles sont sans doute très rares dans les MDH et les LMNH, à l'exception des lymphomes malins anaplasiques à grandes cellules. Les LMNH cutanés de type lymphome T de Sézary sont globalement inexistant avant l'âge adulte.

La terminologie anglophone parle de "leukemia cutis" pour désigner uni-

quement les lésions spécifiques de l'hémopathie maligne sous-jacente. La terminologie francophone est moins précise et le terme de "leucémide" désigne l'ensemble des lésions cutanées survenant dans un contexte d'hémopathie maligne. Ce terme peut recouvrir aussi bien des lésions spécifiques infiltrées par les cellules malignes que des lésions aspécifiques de type paranéoplasique. Dès lors, une biopsie systématique au diagnostic initial n'est généralement pas utile. En effet, dans l'immense majorité des cas, il ne s'agit que de lésions "secondaires" ou accessoires et le diagnostic de certitude peut être fait sur le myélogramme (leucémies) ou la biopsie ganglionnaire (lymphomes).

Ce diagnostic repose également sur l'examen clinique à la recherche d'un syndrome tumoral abdominal (hépatomégalie et splénomégalie) et/ou d'adénopathies périphériques, voire de signes de compression de la veine cave supérieure, ainsi que sur le bilan biologique (NFS, ionogramme sanguin, LDH). En cas de suspicion de lymphome, un TEP-scanner (tomographie par émission de positons) devra également être prévu. Lorsqu'il s'agit de lésions spécifiques, elles doivent impliquer avec le traitement de chimiothérapie. La persistance de lésions alors que la rémission complète médullaire (leucémies) ou métabolique (lymphomes) est obtenue doit entraîner une biopsie avec examen anatomopathologique, immunologique et moléculaire. En effet, la démonstration de la persistance de cellules malignes localement signifierait l'échec de la prise en charge, quel que soit le résultat par ailleurs.

Ces lésions peuvent être présentes au diagnostic et pas à la rechute ou inversement. En revanche, lorsque des lésions présentes au diagnostic initial disparaissent sous traitement puis réapparaissent secondairement, la rechute est quasi certaine.

Morphologiquement, ces lésions sont assez variées. Les leucémides spécifiques

Questions flash – Peau et hémopathies

des LAM sont le plus souvent multiples et disséminés. Il s'agit volontiers de lésions érythrosiques maculo-papuleuses de quelques millimètres de diamètre, parfois supra-centimétriques. Certaines de ces lésions sont d'aspect très banal pour le dermatologue. C'est leur caractère multiple, disséminé ou persistant après un traitement d'épreuve qui doit poser question. Les lésions associées au lymphome anaplasique évoquent des piqûres d'insecte non prurigineuses. Ce type particulier de lymphome s'accompagne volontiers d'un grand syndrome fébrile.

Des xanthomes multiples chez l'enfant en bas âge (< 5 ans) doivent faire évoquer une leucémie myélomonocytaire chronique juvénile (JMML). Cette pathologie rare (moins de 10 cas par an en France) fait partie du spectre des "RASopathies" (anomalies de la voie RAS). Elle s'accompagne le plus souvent d'un syndrome tumoral abdominal important, de cytopénies sanguines mono- ou multi-lignées et d'une monocytose.

Enfin, des lésions infiltrées violacées multiples chez le nouveau-né ou le petit nourrisson doivent faire évoquer un "blueberry muffin baby", le plus souvent contemporain d'une LAM volontiers hyperleucocytaire et de prise en charge urgente, même si des cas de régression spontanée existent.

Au total, bien que la situation soit rare, il faut savoir évoquer une hémopathie maligne chez l'enfant devant des lésions cutanées multiples et/ou disséminées, y compris d'allure assez banale, en particulier après un traitement d'épreuve "standard". L'anamnèse, l'examen clinique et un bilan biologique simple permettent le plus souvent, sinon d'affirmer le diagnostic, du moins de l'évoquer suffisamment pour diriger le patient en consultation d'hématologie pédiatrique. La biopsie ne faisant pas toujours le diagnostic, elle ne doit pas être systématique.

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

Ces petits signes qui font découvrir une hémopathie

J.-D. BOUAZIZ

Service de Dermatologie et Inserm U976, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les dermatologues peuvent être amenés à évoquer ou à diagnostiquer, juste à partir de la peau, une maladie hématologique systémique cancéreuse/clonale de la lignée myéloïde (syndrome myéloprolifératif, syndrome myélodysplasique [SMD], leucémie aiguë myéloïde, leucémie myélomonocytaire chronique), de la lignée lymphoïde (lymphome, leucémie aiguë ou chronique lymphoïde) et de la lignée plasmocytaire (myélome, maladie de Waldenström). Le but de cette session flash était de décrire quelques cas pour lesquels le dermatologue peut évoquer cette association peau et maladie hématologique clonale. Les situations pratiques évoquées sont décrites ci-dessous.

● Lésions cutanées associées aux syndromes myélodysplasiques

Il en existe 4 types :

- les lésions blastiques ou "leukemia cutis" qui annoncent l'acutisation du SMD en leucémie aiguë;
- les lésions de cellules myélodysplasiques (cellules atypiques avec parfois une morphologie en noix de cajou ou "myelodysplasia cutis");
- les lésions granulomateuses pseudo-granulome annulaire ou pseudo-sarcôïdose appelées "dermatites granulomateuses" associées aux myélodysplasies;
- les syndromes de Sweet dont la variante histologique peut contenir, en plus de l'infiltrat neutrophilique, des lymphocytes et des histiocytes (Sweet lymphohistiocytaire).

● Lésions associées aux leucémies myélomonocytaires chroniques

Les lésions associées aux leucémies myélomonocytaires chroniques (Vitte F,

Am Surg Pathol, 2012) comprennent sémiologiquement des plaques, des papules, des nodules et des tumeurs de couleur rouge ou violacée dont l'histologie comporte différents stades de différenciation de la lignée myéloïde monocyttaire et macrophagique (monocytes, cellules dendritiques plasmacytoïdes, blastes).

● Lésions "pseudo-piqûres d'insecte" associées aux leucémies lymphoïdes chroniques

Il s'agit de lésions papuleuses ou nodulaires qui ressemblent à des piqûres d'insecte mais qui surviennent en l'absence de piqûre d'insecte. Certains auteurs les ont également appelées dermatoses éosinophiliques associées aux hémopathies (Chassine AF, *Ann Dermatol Venereol*, 2010). L'histologie ne montre pas d'infiltrat lymphoïde B mais une inflammation non spécifique éosinophilique et lymphocytaire T. Le contexte de ces lésions doit faire pratiquer une numération formule sanguine (NFS) à la recherche de l'hyperlymphocytose caractéristique de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

● Le scléromyxœdème

Également appelé mucinose papuleuse diffuse, le scléromyxœdème est une



Fig. 1 : Petites papules rétro-auriculaires couleur chair caractéristiques du scléromyxœdème.



toujours plus loin,
avec la première* association
d'immunothérapie dans
le traitement du mélanome

OPDIVO[®]
(nivolumab)



Opdivo[®] est indiqué en **monothérapie** ou en **association** à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique). Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques)¹.

YERVOY[®]
(ipilimumab)

Yervoy[®] en association à nivolumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques)¹.

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

Prise en charge :

Opdivo[®] en monothérapie est agréé aux collectivités (JO du 27/12/2016). Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. Opdivo[®] en association à l'ipilimumab en 1^{ère} ligne chez des patients ECOG 0 ou 1, dont la tumeur est B-RAF non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active et avec une administration dans des centres disposant d'une réanimation médicale polyvalente ou équivalent est agréé aux collectivités (JO du 19/12/2017). Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.

Yervoy[®] en association à nivolumab chez les adultes : une demande de remboursement est en cours².

▼ Opdivo[®] fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Les mentions légales sont disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo[®]. 2. Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy[®].

* AMM européenne d'Opdivo[®] en association à Yervoy[®] : 11/05/2016.

Questions flash – Peau et hémopathies

mucinoïde systémique rare associée à une gammopathie monoclonale IgG sans “vrai” myélome. Dans cette maladie, un petit clone plasmocytaire entraîne des lésions cutanées typiques (**fig. 1**) et parfois une atteinte cérébrale sévère révélée par un coma fébrile avec crises convulsives généralisées. Le traitement par immunoglobulines intraveineuses à fortes doses est très efficace dans cette maladie.

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

Auto-immunité et hémopathies myéloïdes

A. MEKINIAN

Service de Médecine interne,
Hôpital Saint-Antoine, Université Paris 6, PARIS.

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un ensemble de maladies néoplasiques des cellules souches médullaires caractérisées par une hématopoïèse inefficace responsable de cytopénies sanguines et par un risque élevé de progression vers une leucémie aiguë myéloïde. Dans certains cas, des manifestations cliniques peuvent s'associer aux SMD, d'origine infectieuse, médicamenteuse, mais également d'origine dysimmunitaire auto-immune ou inflammatoire, ayant un lien physiopathologique supposé avec le SMD sous-jacent.

L'incidence des maladies systémiques au cours des SMD varie de 10 à 30 %. Les manifestations associées aux SMD peuvent être classées de façon schématique en 2 types :

- les formes systémiques, de type vasculaires et connectivites ;
- les formes avec une atteinte d'organe prédominante, telles que les dermatoses neutrophiliques, les atteintes rhumatologiques inflammatoires ou les cytopénies auto-immunes.

Certaines manifestations resteront inclues du fait de symptômes peu spécifiques, telles qu'une fièvre non infectieuse persistante, sans présence d'auto-anticorps ni d'anomalies histologiques caractéristiques ou la présence d'une inflammation non spécifique. Devant les manifestations extra-hématologiques, il faut garder à l'esprit la nécessité d'évoquer une cause intercurrente infectieuse, pouvant être à l'origine d'une présentation systémique, comme l'endocardite, les infections fongiques, et une cause médicamenteuse, pouvant occasionner par exemple une vascularite d'hypermotilité.

Les différentes lésions cutanées les plus fréquemment associées aux SMD sont le purpura, les lésions violacées évoquant le Sweet et le *pyoderma gangrenosum*. Il est important de commencer par évoquer les complications infectieuses ou médicamenteuses possibles dans le contexte de SMD sous-jacent avant d'évoquer les manifestations dysimmunitaires plus rares.

Les dermatoses neutrophiliques, parmi lesquelles figure le syndrome de Sweet, constituent les principales manifestations cutanées isolées.

Syndrome de Sweet

Cette dermatose aiguë fébrile neutrophilique est responsable de manifestations cutanées à type de nodules violacés des membres, associées à un infiltrat dermique dense de polynucléaires. Elle prédomine habituellement chez la femme, pouvant s'associer dans certains cas à de la fièvre, des manifestations articulaires et des sérites. Il existe habituellement une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et un syndrome inflammatoire biologique. Le syndrome de Sweet est associé dans 10 à 15 % des cas à une hémopathie dont les LAM (leucémies aiguës myéloblastiques) et les SMD. Dans les syndromes de Sweet associés à des SMD, l'hyperleucocytose est inconsistante (50 % des cas).

Le syndrome de Sweet survient dans plus de 70 % des cas avant ou lors du diagnostic du SMD, mais il peut précéder de quelques semaines ou mois la transformation du SMD en LAM. L'infiltrat initial peut être lymphocytaire et, dans une série de 9 cas, le syndrome de Sweet précédait l'apparition de SMD avec un délai de 3,5 ans.

Certains éléments doivent faire suspecter une hémopathie devant un syndrome de Sweet : la survenue chez l'homme, l'absence d'hyperleucocytose, l'existence d'une anémie ou d'une thrombopénie, l'importance des lésions cutanées et notamment des éruptions vésiculobulleuses ou ulcérées.

Pyoderma gangrenosum

L'association de cette dermatose neutrophilique à une hémopathie est signalée dans 7 % des cas. Il s'agit habituellement de leucémie aiguë myéloblastique ou de leucémie myéloïde chronique. Une trentaine d'observations ont été rapportées avec un SMD sous-jacent de type AREB, avec un pronostic péjoratif (durée moyenne de survie de 6 mois). Le *pyoderma gangrenosum* associé à un SMD est volontiers bulleux avec une évolution ulcéro-nécrotique.

Vascularite leucocytoclasique cutanée

Il s'agit le plus souvent de purpura vasculaire ou, plus rarement, de nodules ou lésions urticariennes non migratrices. Les lésions peuvent évoluer sous formes d'ulcérations ou de nécroses. La biopsie cutanée montre la présence d'une nécrose de la paroi des petits vaisseaux et d'un infiltrat constitué de polynucléaires neutrophiles et de fragments nucléaires isolés “nus” (phénomène appelé “leucocytoclasie”). L'immunofluorescence peut montrer des dépôts d'immunoglobulines (le plus souvent IgG et IgM) et de complément. Dans une série de

21 patients avec SMD et une atteinte cutanée, une vascularite leucocytoclasique est notée dans 29 % cas.

■ Erythema elevatum diutinum

Il s'agit d'une forme frontière entre les vascularites et les dermatoses neutrophiliques. Il est constitué de nodules ou papules violacées symétriques sur les membres supérieurs, la face d'extension des articulations, les mains, les coudes et les genoux. L'examen histologique montre un infiltrat dermique de polynucléaires, similaire à ce qui est observé dans le syndrome de Sweet, mais des lésions de vascularite leucocytoclasique s'y associent. L'association de cette entité à un SMD est très rare et de mauvais pronostic.

La survenue d'une vascularite dans un contexte de SMD doit évoquer une étiologie infectieuse (virale, bactérienne ou fongique), médicamenteuse (antibiotique, chimiothérapie, cytokines, facteur de croissance hématopoïétique), puis une vascularite associée au SMD. La périartérite noueuse semble être fréquente, mais l'ancienneté des études et la diminution de la prévalence de cette vascularite peuvent amener à surestimer sa fréquence dans les études disponibles. Des maladies de Behçet ou pseudo-maladies de Behçet sont décrites au cours des SMD, avec une fréquence importante d'atteinte digestive, 8/20 cas d'une série ayant une atteinte digestive. Il semble y avoir une association avec la trisomie 8, 4/6 patients avec une maladie de Behçet ayant une trisomie 8 et seulement 5 % des autres manifestations associées à un SMD.

La polychondrite atrophiante est la principale connectivite associée au SMD, avec un diagnostic qui peut être évoqué rapidement du fait de la présence de chondrites nasales ou auriculaires, assez caractéristique de cette pathologie.

En ce qui concerne le pronostic des patients avec des manifestations associées

aux SMD sous-jacents, il faut distinguer les formes systémiques et les dermatoses neutrophiliques ou les manifestations rhumatologiques prédominantes. Les patients présentant des manifestations auto-immunes ou des vascularites au cours d'un SMD pourraient avoir un pronostic défavorable par rapport à ceux n'ayant qu'un SMD : la médiane de survie est de 9 mois en présence d'une manifestation auto-immune, de 6 mois s'il s'agit de vascularites *versus* 25 mois pour les SMD isolés. Dans une étude cas-contrôles de 123 patients avec SMD et des manifestations associées et 665 SMD contrôles, la médiane de survie était de 72 mois en cas de manifestations associées *versus* 75 mois en cas de SMD seul et la stratification selon IPSS restait le seul paramètre indépendant prédictif de survie.

En présence d'une manifestation extrahématologique inhabituelle chez un patient présentant un SMD, la démarche diagnostique comprendra plusieurs étapes :

- Décrire et caractériser les symptômes et les signes de l'examen clinique : l'atteinte est-elle localisée à un organe ou existe-il des signes associés (signes constitutionnels, signes cutanés, neurologiques, articulaires, des sérites, etc.) ? Ainsi, en présence de manifestations articulaires sans autres signes associés, avec un caractère inflammatoire des arthralgies et/ou des synovites, la topographie permettra d'évoquer un tableau de type PPR (atteinte des ceintures), un RS3PE (présence d'œdèmes des extrémités) ou d'allure rhumatoïde (atteinte symétrique des mains). Certaines manifestations permettent d'emblée d'orienter le tableau clinique, telles que par exemple les chondrites auriculaires ou nasales (évoquant une polychondrite atrophiante) ou une aphthose bipolaire évoquant une maladie de Behçet.
- Rechercher une étiologie infectieuse ou médicamenteuse aux manifestations associées, avec une enquête infectieuse habituelle du sujet immunodéprimé, la

liste des traitements utilisés et un bilan orienté selon le contexte.

- Réaliser un bilan immunologique, un bilan radiologique et/ou selon le contexte une biopsie d'un site accessible. Ainsi, la recherche des anticorps anti-CPP chez un patient avec une atteinte articulaire inflammatoire permettra en cas de positivité de poser le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde et, en leur absence, de rhumatisme inflammatoire indifférencié. Ainsi, une imagerie abdominale peut mettre en évidence des microanévrismes artériels évoquant une périartérite noueuse. Par exemple, en cas de suspicion de dermatose neutrophilique, une biopsie cutanée permettra de conforter le diagnostic en montrant une infiltration par les polynucléaires neutrophiles non altérés. L'interprétation du bilan immunologique devra tenir compte de la présence au cours du SMD, en l'absence même de toute manifestation clinique associée, d'auto-anticorps détectables. L'absence d'anomalies immunologiques, radiologiques et/ou histologiques ne permettra néanmoins pas d'exclure une manifestation dysimmunitaire associée, l'ensemble des examens pouvant être normal, par exemple dans un RS3PE, une polychondrite atrophiante ou une maladie de Behçet.

- Déterminer le lien des manifestations dysimmunitaires avec le SMD sous-jacent, une association fortuite ne pouvant être exclue. Il n'existe pas de critère formel permettant de rattacher de façon causale les manifestations dysimmunitaires au SMD sous-jacent. Certains arguments tels que la survenue chez une femme, le type de pathologie dysimmunitaire associée, un délai d'apparition concomitant des deux pathologies, l'absence d'autres étiologies évoquées, une corticodépendance ou résistance de la maladie dysimmunitaire sous-jacente et la réponse des manifestations dysimmunitaires au traitement hématologique, et en particulier aux agents hypométhylants, pourraient éventuellement évoquer un lien physiopathologique commun des deux maladies associées.

Questions flash – Peau et hémopathies

De façon générale, le traitement des manifestations associées va comporter habituellement une corticothérapie de 0,5 à 1 mg/jour pouvant être précédée par des bolus de corticoïdes. Le traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur associé pourra être la ciclosporine, le thalidomide et la dapsone, en particulier dans les atteintes cutanées ; et les biothérapies, principalement les antagonistes de IL1, de TNF α ou les anti-CD20. Dans certaines formes articulaires, la salazopyrine peut être utilisée ainsi que l'hydroxychloroquine, ce dernier étant aussi utilisé dans les lupus érythémateux. L'utilisation de méthotrexate et du cyclophosphamide, souvent prescrits dans les maladies auto-immunes en l'absence de SMD, doit être évitée du fait du risque d'aggravation du SMD et des cytopénies.

La survenue de manifestations systémiques au cours des SMD n'est pas fortuite et un SMD doit être recherché en cas de certaines manifestations associées caractéristiques. Dans le cas de manifestations associées à un SMD, certains traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs peuvent être utilisés, en particulier en cas de corticodépendance ou de résistance. Le traitement spécifique du SMD pourrait également avoir une efficacité sur ces manifestations associées.

A. Mekinian est investigateur de l'essai GFM-AZA-SAID avec subvention Celgene.

Tricky lymphomas

A. DE MASSON

Service de Dermatologie, Inserm U976, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les lymphomes cutanés primitifs sont les plus fréquents des lymphomes extraganglionnaires après les lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (*mucosa-associated lymphoid tissue, MALT*). Ces lymphomes

cutanés sont caractérisés par une grande hétérogénéité clinique, histologique et évolutive.

La classification actuelle des lymphomes est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé et a été révisée en 2016 [1].

La majorité des lymphomes cutanés est constituée par les lymphomes T cutanés épidermotropes (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary). Le mycosis fongoïde est l'entité la plus fréquente.

Le mycosis fongoïde est dans la plupart des cas constitué par une atteinte cutanée exclusive sous forme de macules et plaques dans la forme classique. Les stades avancés de mycosis fongoïde sont caractérisés par l'existence de tumeurs cutanées, d'une érythrodermie, ou d'une atteinte extracutanée qui est le plus fréquemment ganglionnaire et exceptionnellement viscérale (atteinte hépatosplénique, pulmonaire ou du système nerveux central par exemple) [2]. Certaines formes particulières, folliculotrope [3], syringotrope [4] ou chalazodermique [5] entre autres, sont décrites.

Le syndrome de Sézary est caractérisé par la présence de cellules tumorales sanguines circulantes dont l'identification repose sur la cytologie, la cytométrie de flux et les techniques de biologie moléculaire (clonalité lymphocytaire T) [6]. Il existe la plupart du temps une érythrodermie. Le syndrome de Sézary est considéré comme une forme avancée de lymphome T cutané.

Les critères de *staging* du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary ont été définis par l'*International Society of Cutaneous Lymphomas* (ISCL) et l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Cutaneous Lymphoma Task Force* [7], ainsi que les critères de réponse utilisés dans les essais cliniques [8]. L'EORTC a proposé en 2018 une révision des critères de *staging* et de réponse concernant l'atteinte sanguine [9].

Récemment, deux traitements ont montré leur efficacité dans les lymphomes T cutanés en échec d'un traitement systémique dans des études internationales randomisées de phase III.

Le brentuximab vedotin est un anticorps monoclonal anti-CD30 couplé à un poison du fuseau, la monométhylauristatine E. La molécule CD30 est un récepteur de la superfamille des récepteurs au TNF (*tumor necrosis factor*) exprimé par les lymphocytes T et B activés, et par les cellules tumorales de certains lymphomes T cutanés comme le mycosis fongoïde transformé CD30+ ou le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+. Le brentuximab vedotin a montré son efficacité sur la réponse globale prolongée (plus de 4 mois) dans le mycosis fongoïde exprimant CD30 et le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+, par rapport au méthotrexate ou au bexarotène, dans l'étude ALCANZA [10]. Il a actuellement l'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans le lymphome T cutané CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur. Le principal effet secondaire dose-limitant est la neuropathie périphérique qui survient chez 2/3 des patients environ et ne régresse pas toujours à l'arrêt du traitement.

Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la molécule CCR4, impliquée dans la *homing* à la peau et exprimée de façon constante par les cellules de Sézary et certaines sous-populations de lymphocytes T régulateurs. Le mogamulizumab a montré son efficacité sur la survie sans progression dans l'étude randomisée ouverte MAVORIC par rapport au vorinostat [11]. En dehors des réactions à l'injection, des effets secondaires auto-immuns ont été observés, parfois à long terme [12]. L'efficacité semble supérieure dans le syndrome de Sézary par rapport au mycosis fongoïde. Une autorisation de mise sur le marché européen a récemment été obtenue dans les lymphomes T cutanés.

Enfin, citons l'anticorps monoclonal thérapeutique anti-KIR3DL2 dont l'efficacité et la tolérance dans les lymphomes T cutanés ont été étudiées dans une étude internationale de phase I/II [13].

Les autres types de lymphomes cutanés sont constitués des lymphoproliférations CD30+ (papulose lymphomatoïde et lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+), des lymphomes B cutanés (dont le lymphome centrolliculaire, le lymphome de la zone marginale et le lymphome diffus à grandes cellules de type jambe sont les formes principales) et de formes plus rares.

Parmi ces formes plus rares, deux formes indolentes de lymphome T cutané primitif ont été provisoirement définies dans la classification de l'OMS 2016 [1]. L'une est la lymphoprolifération T CD4 cutanée primitive à cellules petites et moyennes, qui se présente généralement comme une papule ou un nodule érythémateux de la partie supérieure du corps et de la tête, et est caractérisée par une prolifération dermique de lymphocytes T CD4 de taille majoritairement petite et moyenne, exprimant des marqueurs de cellule T *follicular helper* [14], généralement clonale, parfois avec un riche infiltrat réactionnel, et dont l'évolution est typiquement bénigne, justifiant un traitement local voire une surveillance simple.

L'autre est le lymphome T CD8 acral cutané primitif, initialement décrit comme une lymphoprolifération T CD8 indolente de l'oreille [15], parfois localisée sur un autre site généralement acral, et dont l'évolution indolente là encore justifie une abstention ou un traitement local.

Les critères de *staging* de ces lymphomes cutanés non mycosis fongicoïde/syndrome de Sézary ont également été bien définis [16].

Un réflexe devant ces lymphomes cutanés est d'éliminer un lymphome systémique avec une localisation cutanée

secondaire. Ainsi, tout diagnostic de lymphome B ou T cutané doit faire éliminer une atteinte ganglionnaire/viscérale par l'examen clinique attentif et dans la majeure partie des cas (hors mycosis fongicoïde de stade précoce) un scanner cervico-thoraco-abdominal.

Des recommandations pour la prise en charge des différents types de lymphomes cutanés sont régulièrement publiées et actualisées par les groupes de travail internationaux [17-19]. L'inclusion des patients atteints de lymphomes cutanés dans des essais cliniques prospectifs est primordiale pour permettre d'améliorer les connaissances et la prise en charge de ces maladies rares.

BIBLIOGRAPHIE

- SWERDLOW SH, CAMPO E, PILERI SA *et al*. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms, *Blood*, 2016;127:2375-2390.
- BONNET P, BATTISTELLA M, BOUAZIZ JD *et al*. Thymic localization of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma, *Br J Dermatol*, 2018. doi:10.1111/bjd.17340.
- DE MASSON A, FRUMHOLTZ L, BATTISTELLA M *et al*. Folliculotropic CD8+ mycosis fungoides associated with diffuse mucosal involvement. *JAAD Case Rep*, 2018;4:777-779.
- DE MASSON A, BATTISTELLA M, VIGNON-PENNAMEN MD *et al*. Syringotropic mycosis fungoides: clinical and histologic features, response to treatment, and outcome in 19 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:926-934.
- ADRIANO AR, LIMA TS, BATTISTELLA M *et al*. Granulomatous slack skin T-cell lymphoma: an important differential diagnosis with giant cell tumor of soft tissue. *An Bras Dermatol*, 2015;90:892-895.
- DE MASSON A, O'MALLEY JT, ELCO CP *et al*. High-throughput sequencing of the T cell receptor β gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Transl Med*, 2018;10. doi:10.1126/scitranslmed.aar5894.
- OLSEN E, VONDERHEID E, PIMPINELLI N *et al*. ISCL/EORTC, Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007;110:1713-1722.
- OLSEN EA, WHITTAKER S, KIM YH *et al*. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*, 2011;29:2598-2607.
- SCARISBRICK JJ, 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*, 1990;93:47-56.
- PRINCE HM, KIM YH, HORWITZ SM *et al*. ALCANZA study group. 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.
- KIM YH, BAGOT M, PINTER-BROWN L *et al*; MAVORIC Investigators. 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.
- BONNET P, BATTISTELLA M, ROELENS M *et al*. Association of autoimmunity and long-term complete remission in patients with Sézary syndrome treated with mogamulizumab. *Br J Dermatol*, 2018. doi:10.1111/bjd.17320.
- VAN DER WEYDEN C, BAGOT M, NEESON P *et al*. IPH4102, a monoclonal antibody directed against the immune receptor molecule KIR3DL2, for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018;27:691-697.
- BATTISTELLA M, BEYLOT-BARRY M, BACHELEZ H *et al*. Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma: a new subtype of cutaneous T-cell lymphoma reported in a series of 5 cases. *Arch Dermatol*, 2012;148:832-839.
- PETRELLA T, MAUBEC E, CORNILLET-LEFEBVRE P *et al*. Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol*, 2007;31:1887-1892.

Questions flash – Peau et hémopathies

16. KIM YH, WILLEMZE R, PIMPINELLI N *et al.* TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007;110:479-484.

17. KEMPF W, PFALTZ K, VERMEER MH *et al.* EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*, 2011;118:4024-4035.

18. SENFF NJ, NOORDIJK EM, KIM YH *et al.* European Organization for Research and Treatment of Cancer, International Society for Cutaneous Lymphoma, European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*, 2008;112:1600-1609.

19. TRAUTINGER F, EDER J, ASSAF C *et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*, 2017;77:57-74.

L'auteur a bénéficié de la prise en charge de frais de congrès par Kyowa Kirin et a participé à un comité consultatif d'experts pour Therakos.



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
Inclut 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: _____





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



Jeudi 11 octobre 2018

Peau et métabolisme

Concepteurs: E. Bruckert et M. Rybojad

Mises au point interactives – Peau et métabolisme

La peau après chirurgie bariatrique



T. SCHMITT

Service de Chirurgie reconstructrice et plastique, Hôpital Saint-Joseph, PARIS.

Aujourd'hui, la chirurgie bariatrique connaît un véritable essor avec 75 000 interventions pratiquées tous les ans en France. Cette chirurgie permet une réduction considérable de l'excès de poids du patient obèse et une amélioration de son état de santé dès les premiers mois. Mais cette perte de poids massive provoque des séquelles physiques et fonctionnelles très importantes chez les patients.

Un excès de peau souvent conséquent est responsable de frottements, mycoses, infections et empêche les patients de s'habiller normalement ou encore de pratiquer une activité physique alors même que leur poids est devenu normal.

La chirurgie plastique des séquelles d'amaigrissement a pour but de traiter ces excès de peau importants et ainsi de rendre aux patients un corps en harmonie avec leur nouveau poids, leur permettant de réinvestir leur quotidien sans complexes.

L'atteinte cutanée après amaigrissement massif

La perte de poids massive entraîne différentes modifications cutanées. La plus

spectaculaire est l'excès de peau en lui-même qui transforme la silhouette des patients. Il est également responsable des principales complications cutanées que sont les macérations, mycoses ou infections (*fig. 1*).

D'autres modifications notables peuvent être vues au niveau cutané après une chirurgie bariatrique par technique mal-absorptive tel le *bypass*; elles sont principalement liées aux carences vitaminiques et à la malnutrition. On retiendra ici différents phénomènes : alopecie, xérose, onychomadèse, hyperpigmentation des zones de frottement, vieillissement prématuré ou encore retard de cicatrisation...

Enfin, certaines modifications de la peau sont liées à une altération des composants de la matrice extracellulaire (élastine, collagène) secondaire à l'amaigrissement comme un risque plus important de complications postopératoires et des résultats esthétiques moins bons à long terme, liés à un relâchement cutané secondaire.

Chirurgie plastique des séquelles d'amaigrissement

La chirurgie plastique doit aujourd'hui faire partie intégrante de la prise en charge du patient obèse. C'est le seul moyen d'éliminer les excès de peau considérables laissés par l'amaigrissement.

Plusieurs interventions sont nécessaires pour traiter les différentes zones touchées. Parmi les indications les plus classiques, on retrouve (*fig. 2*):

– le **bodylift inférieur**: il s'agit de l'intervention clé permettant de traiter en un temps les excès de peau au niveau de l'abdomen, des flancs, du pubis, des fesses et de la face latérale des cuisses. Un remodelage des fesses avec augmentation peut également être réalisé dans le même temps;

– la **brachioplastie** permet d'éliminer l'excès de peau situé à la face interne des bras et ainsi d'avoir un impact fonctionnel important chez les patients. Elle peut être couplée à une **truncoplastie** qui



Fig. 1 : Excès cutané après une perte de poids massive.

éliminera la peau excédentaire à la face latérale du thorax ;

– la **cruroplastie** ou lifting de cuisses peut se pratiquer à la face interne et externe des cuisses pour redessiner celles-ci ;

– la **mammopexie**, associée ou non à une augmentation mammaire, permettra de traiter la ptôse des seins. Chez l’homme, la cure de **pseudo-gynécomastie** ou adipomastie sera également proposée pour rétablir une anatomie plus masculine du thorax ;

– le **bodylift supérieur** pourra traiter l’excès de peau au niveau dorsal haut ;

– enfin, le **lifting cervico-facial** permettra de résoudre la ptôse du bas du visage et du cou.

Une partie de ces interventions (bodylift inférieur, lifting des bras et cuisses) peut être prise en charge par la Sécurité sociale suite à une demande d’accord préalable. Le reste (chirurgie mammaire, lifting du visage, bodylift supérieur) sera à la charge intégrale du patient.

En moyenne on observe qu’un patient entreprend 4 interventions de chirurgie réparatrice après un amaigrissement massif.

Cette chirurgie, bien que spectaculaire sur la silhouette, laisse nécessairement de nombreuses cicatrices qui peuvent se compter en plusieurs mètres chez certains patients. Ainsi, toutes les thérapies permettant d’améliorer la qualité et l’aspect des cicatrices (kinésithérapie, lasers médicaux, thermalisme) sont très utiles (**fig. 3**).

Les bienfaits de la chirurgie plastique après amaigrissement ont été démontrés dans de nombreuses études. Cette chirurgie améliore la qualité de vie globale des patients, permet une reprise du sport, empêche la reprise de poids et favoriserait même la réinsertion professionnelle. Pourtant, aujourd’hui, seuls 20 % des patients ayant bénéficié d’une perte de poids importante viennent consulter le chirurgien plasticien. Il est donc impératif de continuer à faire connaître cette spécialité afin d’améliorer la prise en charge globale de nos patients.

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

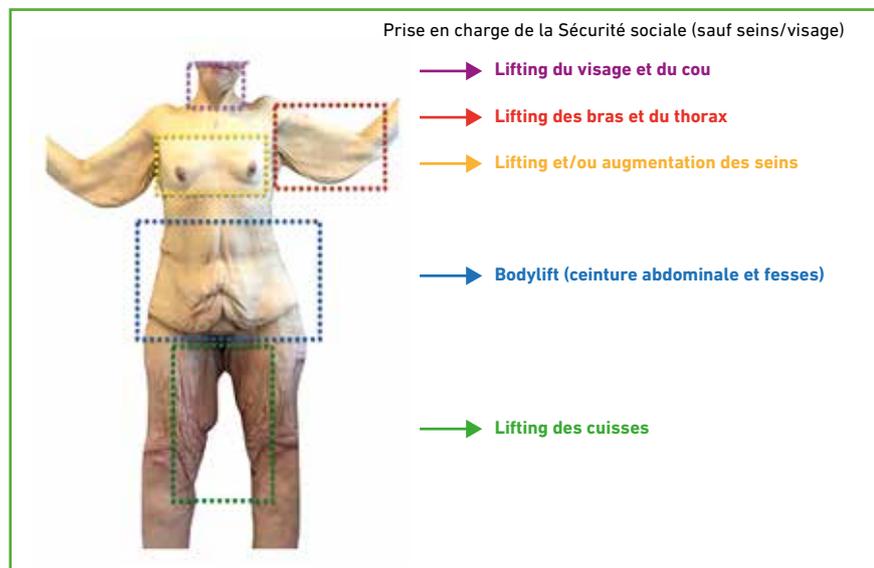


Fig. 2 : Parcours de reconstruction.



Fig. 3 : Résultats de chirurgie plastique des séquelles d’amaigrissement (bodylift et brachio-troncoplastie).

Questions flash – Peau et métabolisme

Acanthosis nigricans et grande insulino-résistance

C. VIGOUROUX

Centre national de référence des pathologies rares de l'insulino-sécrétion et de l'insulino-sensibilité (PRISIS).

Hôpital Saint-Antoine, Services d'Endocrinologie et de Biologie et Génétique moléculaires, PARIS.
prisis.sat@aphp.fr

L'acanthosis nigricans est une lésion cutanée hyperkératosique et pigmentée siégeant principalement au niveau des plis corporels, de façon symétrique. De très rares cas d'acanthosis nigricans représentent des manifestations paranéoplasiques pouvant être associées au développement de certains cancers (adénocarcinomes gastriques, sarcomes). Néanmoins, la grande majorité des acanthosis nigricans surviennent dans des situations d'insulino-résistance, dont l'obésité est le principal facteur favorisant.

Nous avons abordé au cours de cette session le cas des formes méconnues d'insulino-résistance sévère survenant en dehors du contexte de l'obésité. L'acanthosis nigricans est un signe révélateur majeur de ces maladies, qu'il faut savoir reconnaître le plus précocement possible pour pouvoir adapter la prise en charge.

Parmi les syndromes d'insulino-résistance extrême, les syndromes lipodystrophiques sont caractérisés par l'absence, généralisée ou partielle, de tissu adipeux sous-cutané. Ces maladies rares, d'origine génétique ou acquise, sont dues à des dysfonctionnements primitifs du tissu adipeux. Les propriétés majeures du tissu adipeux – c'est-à-dire à la fois sa capacité de stockage de l'excédent énergétique sous forme de triglycérides et ses fonctions endocrines (sécrétion de leptine et d'adiponectine) – sont altérées. Le stockage lipidique est alors orienté dans les tissus non adipeux, en

particulier le foie et les muscles, ce qui entraîne un phénomène de lipotoxicité cellulaire. S'ensuivent une résistance à l'insuline avec hyperinsulinémie, une hépatomégalie stéatosique et une hypertriglycéridémie souvent sévère. Les principales complications évolutives sont le diabète, la cirrhose hépatique, les maladies cardiovasculaires et les poussées de pancréatite aiguë.

L'examen clinique est essentiel pour le diagnostic : la lipoatrophie sous-cutanée, appréciée par le pli cutané, est révélée à l'inspection par la présence de veines saillantes, de reliefs musculaires marqués. L'acanthosis nigricans est parfois remplacé par des molluscum pendulum des plis, de significativité sémiologique identique. Il s'accompagne fréquemment de signes acromégaloïdes (faciès, extrémités) et d'une hypertrophie musculaire, dus aux effets anaboliques de l'hyperinsulinisme majeur. Dans les formes partielles de syndromes lipodystrophiques, la lipoatrophie des membres et du tronc peut s'associer à une accumulation facio-tronculaire de tissu adipeux, donnant aux patients un faciès cushingoïde. Chez les femmes, un hirsutisme est souvent associé, lié à un syndrome des ovaires polykystiques (fig. 1).

L'analyse moléculaire permet d'obtenir un diagnostic étiologique ; plus de 20 gènes différents sont impliqués dans les formes monogéniques de syndrome lipodystrophique. Le plus souvent, la transmission est autosomale récessive dans les formes généralisées, les plus rares, qui affectent essentiellement des familles consanguines, et autosomale dominante dans les formes partielles, dont la forme la plus fréquente est le syndrome de Dunnigan lié aux mutations des lamines A/C.

D'autres syndromes d'insulino-résistance extrême sont secondaires à des mutations du récepteur de l'insuline. Dans ce cas, il n'y a pas de lipodystrophie et les patients présentent la triade HAIRAN (Hyper-Androgénie, Insulino-



Fig. 1 : Acanthosis nigricans et molluscum pendulum chez une patiente atteinte de lipodystrophie familiale partielle.

Résistance, Acanthosis Nigricans). L'insulino-résistance s'accompagne d'hyperinsulinémie majeure, mais il n'y a en général ni stéatose hépatique ni hypertriglycéridémie. Rarement, des auto-anticorps dirigés contre le récepteur de l'insuline sont responsables de syndromes d'insulino-résistance, en général dans le contexte de maladies auto-immunes systémiques : dans ce cas, l'acanthosis nigricans et l'insulino-résistance sont d'apparition brutale. Un diabète mais aussi des hypoglycémies peuvent compliquer la maladie.

Chaque forme étiologique de syndrome d'insulino-résistance extrême s'associe à des particularités phénotypiques et à des complications spécifiques qui doivent être prises en charge en milieu spécialisé. Des règles hygiéno-diététiques sont toujours nécessaires. Dans les lipodystrophies, la prévention des poussées d'hypertriglycéridémie majeure est très importante pour éviter les pancréatites aiguës et la contraception par pilule estroprogestative est donc contre-indiquée. Il est parfois nécessaire de recourir à des médicaments orphelins, tels l'IGF-1 recombinant dans certaines formes congénitales sévères de mutations du récepteur de l'insuline ou la

Formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie.

Dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation (telle que les ichtyoses graves, certaines kératodermies palmoplantaires, la maladie de Darier...).

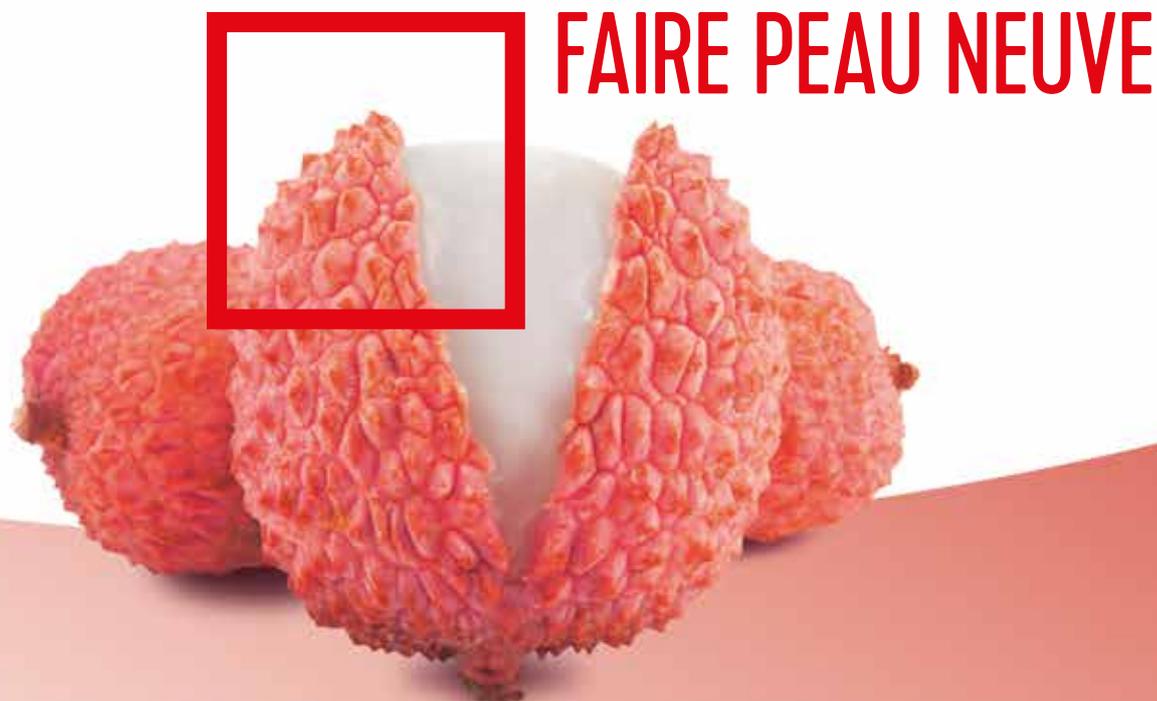
Formes sévères de lichen-plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Dans les formes sévères de psoriasis, SORIATANE® est un traitement par voie générale de 2^e intention, le méthotrexate restant le traitement de référence. Pour les dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation, SORIATANE® est un traitement de 1^e intention en cas d'échec du traitement topique seul basé sur l'utilisation quotidienne des émoullients.^[1]

SORIATANE®

10 mg
25 mg gélules

acitrétine



MODALITÉS DE PRESCRIPTION DE SORIATANE® (acitrétine) :

- prescription initiale annuelle réservée aux dermatologues ;
- renouvellement de la prescription par tout médecin dans la limite d'un an au terme duquel une nouvelle prescription par un dermatologue est requise.

Médicament **TÉRATOGÈNE** nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : dans le cadre du Programme de Prévention de la Grossesse une contraception efficace est obligatoire ainsi qu'un test de grossesse plasmatique mensuel pour les femmes en âge de procréer.

Pour plus d'informations sur ce médicament, consulter la base de données publique des médicaments à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

[1] Avis de la commission de transparence du 15 octobre 2014.

Questions flash – Peau et métabolisme

leptine recombinante qui a obtenu en 2018 une AMM européenne dans certains syndromes lipodystrophiques. Le conseil génétique est important dans les formes monogéniques d'insulinorésistance extrême. La correction de l'insulinorésistance améliore les lésions d'*acanthosis nigricans*.

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

Une xanthomatose éruptive

E. BRUCKERT

Service d'Endocrinologie, Métabolisme et Prévention cardiovasculaire, Institut E3M et IHU cardiométabolique (ICAN), Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS; Université Paris 6.

Une pathologie cutanée rare qui doit être reconnue très rapidement

Les hypertriglycéridémies (HTG) sont définies par une concentration plasmatique anormale de triglycérides (> 1,5 g/L). Les hypertriglycéridémies majeures sont arbitrairement définies par une concentration de triglycérides > 10 g/L. Une triglycéridémie supérieure à 10 g/L signe la présence de chylomicrons et représente le seuil au-delà duquel il existe un risque de pancréatite aiguë. La xanthomatose éruptive doit donc conduire à réaliser le jour même un dosage des triglycérides. Ce dosage n'a pas besoin d'être effectué à jeun. Le traitement doit être mis en route en urgence car le risque de pancréatite est majeur, et ce d'autant plus que la xanthomatose éruptive est le plus souvent associée à des niveaux de triglycérides largement supérieurs à 10 g/L.

Les hypertriglycéridémies graves

Une hypertriglycéridémie peut être monogénique, polygénique, purement

secondaire (maladie auto-immune, carence totale en insuline) ou auto-immune.

1. Hypertriglycéridémies primaires monogéniques

Le syndrome d'hyperchylomicronémie familiale, anciennement connu sous le nom d'hyperlipoprotéïnémie de type 1, est une maladie rare (1-2/1 million), monogénique, de transmission autosomique récessive liée à des mutations des gènes codant pour les molécules clés de la cascade lipolytique. Le phénotype est marqué par la persistance anormale de chylomicrons circulants après une période de jeûne > 12 h. Les mutations de la lipoprotéine lipase (LPL) représentent plus de 80 % des cas rapportés dans la littérature et, à ce jour, plus de 180 mutations ont été identifiées. Ce syndrome est ainsi dû à un déficit fonctionnel de la LPL; ce déficit peut être lié à une mutation du gène codant pour la LPL ou à celle d'un gène codant pour un cofacteur en jeu dans l'activité de la LPL: *LMF1*, *GPIHBP1*, *ApoC2* et *ApoA5*. Le **tableau 1** résume les principales caractéristiques de l'hypertriglycéridémie primaire [1, 2].

2. Hypertriglycéridémies polygéniques

Elles correspondent à un mélange de prédisposition génétique et de facteurs favo-

risants. Parmi les situations cliniques pouvant favoriser une hypertriglycéridémie, on retient:

- diabète de type 1 à l'origine d'une diminution de la sécrétion d'insuline et ainsi de la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase;
- diabète de type 2 à l'origine d'une insulinorésistance qui diminue la clairance des triglycérides sériques;
- l'alcoolisme qui favorise et augmente le taux d'acides gras libres sériques et ainsi la synthèse de triglycérides;
- une consommation importante de sucres dits d'absorption rapide, en particulier de fructose;
- le surpoids et la consommation excessive de calories;
- l'hypothyroïdie périphérique ou centrale;
- la grossesse qui serait à l'origine de 50 % des pancréatites aiguës sur hypertriglycéridémie;
- l'insuffisance rénale chronique, le syndrome néphrotique;
- la prise de médicaments, avec notamment comme médicaments principaux (liste non exhaustive): estrogènes, tamoxifène, antiprotéases, clomiphène, interféron, glucocorticoïdes, diurétiques thiazidiques, acide rétinoïque, bêtabloquants, certains immunosuppresseurs, antipsychotiques de type clozapine et olanzapine (en complément de la prise pondérale induite), antirétroviraux...

Caractéristiques cliniques et biologiques	Remarques
Début dans l'enfance ou adulte jeune	
Histoire biologique montrant l'absence de taux de triglycérides < 2 g/L	Dans les formes polygéniques, en l'absence de facteur favorisant, le taux peut être normal
Forte dépendance aux graisses	Dans les formes polygéniques, la dépendance est plus souvent liée au surpoids, au sucre ou à l'alcool
Absence d'efficacité des hypolipémiants (ex.: fibrates)	
Sévérité biologique avec hypertriglycéridémie > 10 g/L et même 20 g/L sur 3 prélèvements consécutifs	

Tableau 1: Principales caractéristiques de l'hypertriglycéridémie primaire en dehors du risque de pancréatite.

3. Hypertriglycéridémies purement secondaires

Elles sont tout à fait exceptionnelles et peuvent se voir en cas de diabète de type 1 décompensé ; elles sont dans ce cas liées à la carence absolue en insuline.

4. Hypertriglycéridémies auto-immunes

Elles sont exceptionnelles, en général liées à des anticorps dirigés contre la lipoprotéine lipase ou sa protéine d'ancrage. Elles surviennent parfois dans un contexte auto-immun et sont surtout caractérisées par une grande variabilité phénotypique [3].

Les pancréatites aiguës sur hypertriglycéridémie sont plus sévères, d'où l'urgence de la prise en charge

Le mécanisme de la pancréatite aiguë est lié à [4] :

- la toxicité des acides gras libres sur les cellules pancréatiques ;
- une ischémie provoquée par l'accumulation des chylomicrons qui sont de grosses particules lipidiques (un diamètre 5 fois plus grand que les LDL par exemple). L'accumulation de chylomicrons est à l'origine de microthrombi dans les petits vaisseaux pancréatiques. L'association de ces deux phénomènes explique que les pancréatites aiguës survenant sur hypertriglycéridémie soient souvent graves et nécrosantes.

Chez des patients ayant un déficit en lipoprotéine lipase (LPL), on a cherché d'autres anomalies génétiques associées pouvant favoriser la survenue de pancréatite aiguë. Dans une première étude, on notait une surexpression de mutations hétérozygotes de *CFTR* chez les patients porteurs d'un déficit en LPL ayant une pancréatite aiguë, soit 26 % *versus* 1,3 % chez les patients déficitaires en LPL sans antécédent de pancréatite [5]. De même, dans une étude datant de 2014, dans une popula-

tion de 38 patients porteurs d'un déficit en LPL, les auteurs ont mis en évidence une surexpression de mutations de *SPINK1* (gène codant pour l'inhibiteur du trypsinogène cationique) à l'état hétérozygote et de *CTRC* (gène codant pour la chymotrypsine C) chez les patients ayant des pancréatites aiguës [6]. Cela pourrait expliquer qu'à niveau de triglycérides égal certains patients fassent plus de pancréatites.

Dans une étude danoise, les facteurs de risque de pancréatite aiguë en cas d'HTG étaient la consommation d'alcool, un antécédent de pancréatite aiguë, un IMC > 25 et l'insuffisance rénale chronique de stade 4 [7]. Dans une étude française comprenant 129 patients, un âge plus jeune au diagnostic d'HTG était facteur de risque (32,4 ans *versus* 40,2 ; $p = 0,0003$) [8]. Dans la même étude, les pancréatites étaient dites sévères dans plus de 70 % des cas, avec un taux de CRP (*C-Reactiv Protein*) à 48 h > 150, un index scanographique de sévérité et une nécessité d'hospitalisation en unité de soins continus. Dans 85 % des cas, le taux de triglycérides sériques était > 30 g/L. De plus, le taux de triglycérides sériques dans les 72 h après l'admission semblerait être corrélé à l'histoire naturelle de la pancréatite aiguë. En cas de taux de triglycérides normal, moyennement élevé (150-199 mg/dL), modérément élevé (200-999 mg/dL) ou sévère (> 1000 mg/dL), la mortalité serait respectivement de 3 % *versus* 5 % *versus* 7 % *versus* 8 %, la persistance d'une défaillance d'organe serait de 17 %, 30 %, 39 % et 48 %, et le taux de nécrose pancréatique de 36 %, 42 %, 34 % et 50 % [9].

Dans un second article publié en 2017 incluant 1 539 patients, le taux de mortalité n'était pas associé au taux de triglycérides sériques dans les 72 h. En revanche, il était associé à plus de défaillances d'organes uniques ou multiples, plus de SIRS (syndrome de réponse inflammatoire systémique) et plus d'admissions en unité de soins continus [10].

Quel traitement proposer pour l'hypertriglycéridémie ?

En cas d'HTG sévère sans douleur, un avis spécialisé est requis pour mettre en route la diététique adaptée. En cas de douleur associée, l'hospitalisation est requise pour rechercher la possibilité d'une pancréatite.

En cas d'HTG secondaire, indépendamment du traitement de la cause, des règles hygiéno-diététiques doivent être mises en place, avec perte de poids en cas de syndrome métabolique. Il est recommandé de réduire la charge calorique, de limiter les apports de sucres simples, de modérer la consommation d'alcool et de promouvoir l'activité physique. L'intérêt des traitements médicamenteux (statines et fibrates) est le plus souvent limité pour contenir le taux de triglycérides sériques. Leur indication réside dans les cas de risque cardiovasculaire élevé dans des formes mixtes avec hypercholestérolémie associée.

En cas de formes primaires (déficit fonctionnel en lipoprotéine lipase), des régimes extrêmement hypolipidiques (limitant à 30 g, voire à 10 g par jour les apports lipidiques) sont nécessaires.

Les séries publiées sur la plasmaphérese sont hétérogènes et les effectifs de petite taille. Dans les formes graves de pancréatite avec défaillances d'organes multiples, les échanges plasmatiques montreraient un bénéfice clinique en cas de taux de triglycérides sériques toujours > 5 mmol/L après 48-72 h [11].

De nouveaux traitements ont été développés, notamment un inhibiteur antisens de l'apolipoprotéine C-III mRNA (volanesorsen) dont le rôle est de prévenir la synthèse de l'ApoC-III et ainsi de favoriser la libération de la lipoprotéine lipase. Deux essais de phase III (*versus* placebo) ont été réalisés, l'un chez des patients porteurs d'un déficit en LPL, l'autre chez des patients ayant une hypertriglycéridémie supérieure à

Questions flash – Peau et métabolisme

7,5 g/L (forme polygénique) [12]. Le traitement a diminué le nombre d'épisodes de pancréatite, toutefois l'effet est significatif uniquement quand les deux études de phase III sont combinées.

Conclusion

Le message principal est donc la réalisation en urgence d'un bilan lipidique en cas de doute sur une xanthomatose éruptive. La prise en charge est une urgence et l'hospitalisation le plus souvent requise s'il existe des douleurs abdominales associées.

BIBLIOGRAPHIE

1. MOULIN P, DUFOUR R, AVERNA M *et al.* Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*, 2018;275:265-272.
2. BRAHM AJ, HECELE RA. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*, 2015; 11:352-362.
3. BEIGNEUX AP, MIYASHITA K, PLOUG M *et al.* Autoantibodies against GPIIb/IIIa as a cause of hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 2017;376:1647-1658.
4. KIMURA W, MÖSSNER J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol*, 1996;20:177-184.
5. CHANG YT, CHANG MC, SU TC *et al.* Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation / variant / haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem*, 2008;54:131-138.
6. TREMBLAY K, DUBOIS-BOUCHARD C, BRISSON D *et al.* Association of CTRC and SPINK1 gene variants with recurrent hospitalizations for pancreatitis or acute abdominal pain in lipoprotein lipase deficiency. *Front Genet*, 2014;5:90.
7. RASHID N, SHARMA PP, SCOTT RD *et al.* Severe hypertriglyceridemia and factors associated with acute pancreatitis in an integrated health care system. *J Clin Lipidol*, 2016;10:880-890.
8. LLORET LINARES C, PELLETIER AL, CZERNICHOV S *et al.* Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas*, 2008;37:13-22.
9. SUE LY, BATECH M, YADAV D *et al.* Effect of Serum Triglycerides on Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis: Findings From a Regional Integrated Health Care System. *Pancreas*, 2017;46:874-879.
10. NAWAZ H, KOUTROUMPAKIS E, EASLER J *et al.* Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 2015;110:1497-1503.
11. CLICK B, KETCHUM AM, TURNER R *et al.* The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol*, 2015;15:313-320.
12. GAUDET D, ALEXANDER VJ, BAKER BF *et al.* Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 2015;373:438-447.

L'auteur a déclaré avoir reçu des honoraires de la société AKCEA.

Hidradénite suppurée et syndrome métabolique

C. DE BELILOVSKY
Institut Alfred Fournier, PARIS.

Le syndrome métabolique est associé à de multiples dermatoses telles que le psoriasis, l'acné, des dermatoses auto-immunes (lupus, lichen plan, vitiligo...) et l'hidradénite suppurée (HS).

Il comprend l'ensemble des facteurs qui prédisposent au diabète de type 2 et aux maladies cardiovasculaires. Il se définit par l'association d'au moins 3 critères parmi les suivants :

- glycémie > 110 mg/dL (5,6 mmol/L);
 - triglycérides > 150 mg/dl (1,7 mmol/L);
 - HDL cholestérol < 40 mg/dL chez l'homme et < 50 mg/dL chez la femme;
 - HTA > 130/85 mmHg;
 - circonférence abdominale > 94 cm chez l'homme et 89 cm chez la femme.
- Il est responsable d'une insulino-résis-

tance et d'une accumulation de graisses, lesquelles induisent des troubles hormonaux (hyperandrogénie) et une inflammation chronique.

Le syndrome métabolique est présent dans 32 à 50 % des cas d'HS (Odds ratio [OR] de 2,22 en moyenne). Dans l'étude avec prévalence de 50 %, les fréquences vs contrôles étaient de 87 % vs 66 % pour l'obésité (OR 3,45), 43 % vs 28 % pour l'hypertriglycéridémie (OR moyen 1,67), 48 % vs 28 % pour l'hyperglycémie (OR moyen 2,45). Les autres comorbidités au cours de l'HS sont de nature :

- inflammatoire (inflammation cutanée telle que le *pyoderma gangrenosum*);
- articulaire comme dans le SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose et Ostéite) (0,6 %);
- digestive telle que la maladie de Crohn (38 %);
- hormonale (syndrome des ovaires polykystiques [16 %], hyperandrogénie). On rencontre également d'autres occlusions folliculaires (acné dans 27 à 52 % des cas, cellulite disséquante, acné *conglobata*, sinus pilonidal), des dépressions dans 6 à 50 % des cas et des carcinomes épidermoïdes cutanés dans 3 % des cas.

Il n'existe pas de lien entre la sévérité de l'HS et le **syndrome métabolique**, ce qui est différent du psoriasis. Le syndrome métabolique est surreprésenté chez les jeunes avec HS : OR 6,2 < 35 ans. L'HS précède le syndrome métabolique (sauf l'obésité), ce qui indique que l'HS représente un vrai facteur de risque du syndrome métabolique. Les deux sont en partie liés par l'inflammation chronique *via* des cytokines communes (IL1, TNF α), mais aussi par la sédentarité, le régime riche, des facteurs neuropsychologiques (appétit, taux de cortisol).

Au cours de l'HS, **l'obésité** n'est pas toujours abdominale, elle est souvent plus périphérique. Elle représente un facteur de risque de sévérité de l'HS et augmente aussi sa fréquence : OR 1,12 pour chaque augmentation d'une unité

PHOTOTHÉRAPIE DYNAMIQUE

Indiqué chez les adultes :

• Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. • Traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. • Traitement

des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué

metvixia[®]
aminolévulinate de méthyle 168 mg/g

Tout son potentiel se révèle à la lumière

Place de Metvixia dans la Stratégie Thérapeutique* :

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

de localisation difficilement accessible à la chirurgie, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.

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

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

GALDERMA

I Questions flash – Peau et métabolisme

d'IMC (indice de masse corporelle). L'obésité augmente les récurrences après laser CO₂. Par ailleurs, une baisse de 15 % du poids améliore significativement l'HS. Obésité et HS sont liées via l'inflammation chronique (insulinorésistance, hyperandrogénie), les frottements mécaniques qui aggravent l'occlusion et les ruptures folliculaires, l'augmentation de la chaleur et de l'humidité dans les plis qui favorise la croissance bactérienne. L'obésité est également liée à la gravité du syndrome métabolique mais une baisse de poids ne le diminue pas.

Le traitement du syndrome métabolique

au cours de l'HS repose sur la perte de poids et l'arrêt du tabac. Un régime "sans lait" et avec peu de sucre a permis d'obtenir une amélioration chez 86 % des patients. La chirurgie bariatrique est parfois nécessaire. La metformine a été prescrite avec succès au cours d'une étude menée sur 24 patients : 76 % des patients améliorés en 24 semaines avec des doses de 0,5 à 1,5 g/j. Elle a un impact sur les androgènes et l'insulinorésistance. L'acétate de cyprotérone est utilisé en cas de trouble hormonal. Le finastéride (5 mg/j) a fait l'objet de 5 publications totalisant seulement 13 patients. Utilisé seul ou associé, il a entraîné des améliorations et résolutions complètes avec une bonne tolérance durant plusieurs années. Les effets secondaires sur le syndrome métabolique des traitements suivants sont à surveiller : rétinoïdes, acétate de cyprotérone, biologiques... De récentes *guidelines* proposent une évaluation annuelle des comorbidités : NFS, bilan hépatique, rénal, lipidique, glycémie à jeun, HbA1c, poids, taille, circonférence abdominale, tension artérielle. Ce *screening* est indiqué quels que soit l'âge, le poids et la sévérité.

POUR EN SAVOIR PLUS

- DAUDEN E, LAZARO P, AGUILAR MD *et al.* Recommendations for the Management of Comorbidity in Hidradenitis Suppurativa. *J Eur Acad Dermatol*

Venereol, 2018;32:129-144.

- ERGUN T. Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*, 2018;36:41-47.
- LIM ZV, OON HH. Management of Hidradenitis Suppurativa in Patients with Metabolic Comorbidities. *Ann Dermatol*, 2016;28:147-151.
- MILLER IM, McANDREW RJ, HAMZAVI I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*, 2016;34:7-16.
- TZELLOS T, ZOUBOULIS CC, GULLIVER W *et al.* Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol*, 2015;173:1142-1155.

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

Hyperhomocystéinémie : mythes et réalités

J.-B. MONFORT

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

L'homocystéine (HC) est un acide aminé provenant de l'alimentation par dégradation de la méthionine. La réaction inverse, permettant d'assurer un stock de méthionine suffisant dans l'organisme, est assurée par l'enzyme MTHFR (méthylène tétrahydrofolate réductase) et nécessite de la vitamine B9 (folates), B12 et B6. Une carence de ces vitamines peut donc induire une hyperhomocystéinémie. L'HC est éliminée par voie urinaire sous forme de cystéine, après avoir été métabolisée par l'enzyme CBS (cystathionine-β-synthase).

Il existe une maladie rare, l'homocystinurie, due à la mutation de l'enzyme CBS, provoquant une hyperhomocystéinémie par accumulation sanguine. Cette maladie engendre des anomalies ophtalmologiques (forte myopie, ectopie du cristallin), squelettiques ainsi que des thromboses artérielles et veineuses. Le

taux d'HC sérique chez ces patients est considérable, dépassant les 100 μmol/L en général, pour une norme inférieure à 14-15 μmol/L. C'est à partir de cette maladie que l'homocystéine a été suspectée de provoquer des accidents thromboemboliques artériels et veineux, puisque de nombreux malades présentant une embolie pulmonaire ou un infarctus du myocarde, par exemple, présentaient une HC à un taux plus élevé que la normale, mais bien inférieur à celui des patients atteints d'homocystinurie. D'anciennes études cas-contrôles sont venues initialement confirmer ces suspicions, en mettant en évidence un risque plus élevé d'accidents artériels et veineux en cas d'hyperhomocystéinémie. Ce risque était proportionnel au taux d'HC.

Depuis, de nombreuses études plus solides ont apporté de nouvelles informations. En 2015, les données Cochrane portant sur plus de 47 000 patients, provenant de 12 études contrôlées randomisées en double aveugle, ont mis en évidence que le fait de baisser le taux d'HC, grâce à l'apport de vitamine B9, ne diminuait pas le risque d'événement cardiovasculaire. De même pour les accidents thrombotiques veineux, des études contrôlées randomisées en double aveugle ont montré que le fait de baisser l'HC avec une prise de vitamine B9 chez les patients ayant eu une thrombose veineuse profonde ne diminuait pas le risque de récurrence de thrombose veineuse.

L'imputabilité de l'HC dans les thromboses artérielles et veineuses a donc été remise en question. Dans la population générale, 5 à 7 % des sujets présentent un taux d'homocystéine légèrement élevé. Le taux d'HC peut être augmenté dans d'autres situations : prise d'alcool, tabac, phase aiguë d'un infarctus ou d'un AVC... Il semblerait donc que l'élévation de l'HC sanguine soit un marqueur de thrombose pour les élévations modérées (30-60 μmol/L). Cependant, dans l'homocystinurie, l'élévation sévère du taux d'HC

(> 60 voire 100 $\mu\text{mol/L}$) est très certainement en cause dans les accidents thrombotiques artériels et veineux.

L'homocystéine ne doit donc plus être systématiquement demandée devant une thrombose artérielle ou veineuse, sauf exceptionnel cas de suspicion d'homocystinurie. Si l'examen est tout de même réalisé, une élévation légère à modérée ne doit conduire à aucun examen complémentaire ni conduite thérapeutique particulière.

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

Carences : un diagnostic par la clinique

M. DANDURAND

Service de Dermatologie, CHU Carémeau, NÎMES.

Les carences alimentaires restent un sujet d'actualité dans les pays industrialisés. Les manifestations cutanées sont le plus souvent au premier plan. Certaines sont suffisamment caractéristiques pour faire le diagnostic (scorbut, pellagre, déficit en zinc), d'autres, moins spécifiques, peuvent l'évoquer (vitamines du groupe B, acides gras essentiels).

Les carences, le plus souvent multiples, surviennent dans un contexte favorisant : sujets âgés isolés, cancers, troubles

digestifs, régimes, médicaments, alcoolisme, maladies chroniques...

L'apport nutritionnel, véritable test thérapeutique, doit être réalisé sans attendre les dosages biologiques. Il permet d'obtenir une amélioration rapide et d'éviter des complications (viscérales, neuropsychiques...).

■ Vitamine C

Un purpura et une hyperkératose péri-folliculaire localisés aux faces d'extension des membres et à l'abdomen ainsi que des poils en tire-bouchon (bien visibles en dermoscopie) constituent des signes précoces et caractéristiques d'une carence en vitamine C (VC) ou scorbut (*fig. 1*). Ils peuvent s'observer chez des sujets en surpoids mal nourris adeptes d'une alimentation exclusive de type fast-food dépourvue de crudités. Des hémorragies cutanées spontanées, parfois isolées et étendues, sont possibles : pétéchies, ecchymoses, hématomes profonds (*fig. 1*). Ces hémorragies peuvent intéresser les conjonctives et les zones sous-unguéales. Il peut s'y associer des hémorragies viscérales, notamment digestives, qui mettent en jeu le pronostic vital. L'hypertrophie gingivale hémorragique est absente chez les sujets édentés. Des érosions buccales, une glossite, une chéilite, un déchaussement dentaire, un syndrome sec et une conjonctivite sont possibles. Des œdèmes durs des membres et des troubles pigmentaires sont présents à un stade évolué.

La carence en vitamine C peut se traduire par **des signes trompeurs** comme des retards de cicatrisation des plaies, des ulcères de jambe superficiels et hémorragiques chez les sujets âgés, un purpura sénile ou des lésions profuses pouvant en imposer pour une vascularite. Chez l'enfant, une alopecie cicatricielle diffuse pourrait constituer un signe précoce et des hémorragies sous-périostées peuvent entraîner une

impotence fonctionnelle totale avec impossibilité à la marche ainsi qu'une attitude prostrée et repliée en "grenouille". Les signes cutanés ont alors une grande valeur diagnostique. Des douleurs et une fatigue des membres inférieurs peuvent traduire un scorbut latent chez des patients alcooliques.

Le dosage plasmatique de la VC est généralement effondré et l'apport d'acide ascorbique (500-1 000 mg/j) permet une régression rapide des signes. Une orange par jour (50 mg de VC) suffit aux besoins quotidiens dans la plupart des cas. Le tabagisme, une infection, l'hémodialyse (120 mg/j seraient sans risque accru d'oxalose) augmentent les besoins en VC.

■ Vitamine B3

Une photodermatose faite de plaques érythémateuses rouge sombre, douloureuses et pouvant être le siège d'œdème et de décollements bulleux et séro-hémorragiques, associée à des signes de dépression et d'anxiété évoque une carence en vitamine B3 (PP) ou **pellagre**. Les lésions symétriques évoluent vers la pigmentation et une sécheresse avec une hyperkératose en nappe et péri-folliculaire (notamment sur les reliefs osseux) et vers un épaississement cutané réalisant au niveau du cou une disposition caractéristique en collier (*fig. 2*). La survenue d'une diarrhée et de troubles neuropsychiatriques est de mauvais pronostic. Une atteinte muqueuse (chéilite, perlèche, érosions) et unguéale (ongles équisegmentés) est possible. La vitamine PP par voie orale ou intraveineuse (IV), toujours associée à des vitamines du groupe B et au zinc, permet une régression rapide des signes cutanés. Une carence d'apport (régime végétarien strict, alcoolisme, malabsorption), des médicaments interférant avec le métabolisme du tryptophane (antiépileptiques, anti-tuberculeux, 5-FU...) ou une consommation secondaire à une tumeur carcinoïde peuvent être en cause.



Fig. 1 : Scorbut avec purpura péri-folliculaire et ecchymoses.

■ Questions flash – Peau et métabolisme



Fig. 2 : Pellagre avec érythème sombre et pigmentation en collier.

■ Vitamine A

Des papules kératosiques folliculaires symétriques localisées aux coudes et aux genoux, de taille variable, en cratères, en plaques ou filiformes, réalisant un aspect de phrynodermie – ou peau de crapaud – évoquent un déficit en vitamine A, surtout si des troubles de la vision et une xérophtalmie sont associés. Cet aspect s’observe en fait essentiellement au cours des carences multiples en vitamines A, B, E et en acides gras essentiels.

■ Vitamines du groupe B

>>> Un aspect de dermite séborrhéique péri-orificielle, des troubles pigmentaires, une alopecie, une glossite et une chéilite caractérisent les déficits en vitamines du groupe B (B1, B2, B6).

>>> Une langue douloureuse, rouge vif, dépapillée débutant à la pointe, caractérise un déficit en vitamine B12. L’aspect classique de la glossite de Hunter est parfois remplacé de façon précoce, avant la survenue d’une anémie, par des lésions inflammatoires et linéaires très évocatrices et pouvant intéresser le palais. La vitamine B12 *per os* est au moins aussi efficace que les injections intramusculaires (IM).

■ Zinc

Une dermite érosive péri-orificielle bipolaire et acrale évoque un déficit en zinc : déficit héréditaire de transport chez le nourrisson réalisant le tableau d’acrodermatite entéropathique (ADE), déficit acquis chez l’adulte au cours d’une nutrition parentérale prolongée ou d’un syndrome de malabsorption. Les lésions

vésiculeuses et bulleuses réalisent aux extrémités une paronychie bulleuse avec onychodystrophie (fig. 3). Les surinfections mycosiques et bactériennes sont fréquentes. L’apport de zinc par voie orale ou parentérale corrige rapidement les signes cutanés et digestifs (diarrhée) associés. Le traitement de l’ADE doit être poursuivi à vie.

■ Acides gras essentiels

Une dermite ichtyosiforme localisée ou diffuse, une atrophie cutanée, des hyperkératoses multiples, une alopecie, un retard de cicatrisation peuvent témoigner d’un déficit en acides gras essentiels (AGE) dont la carence est rarement isolée. L’apport oral d’AGE est préférable aux applications topiques.

■ Le cas du glucagonome

L’érythème nécrolytique migrateur est caractéristique du glucagonome, tumeur du pancréas le plus souvent maligne. Il réalise un tableau proche de l’ADE. Sa

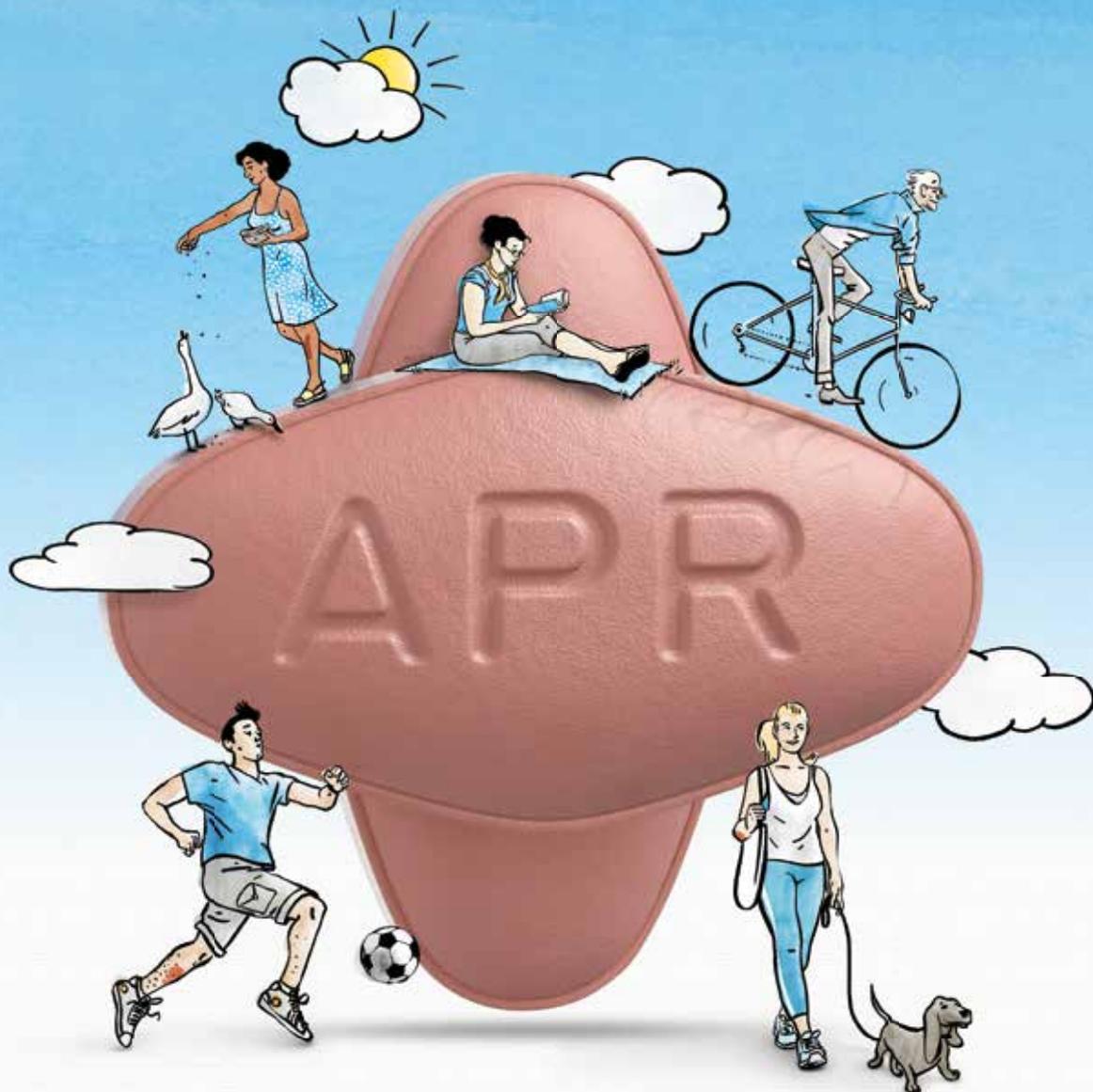


Fig. 3 : Déficit en zinc acquis avec décollement bulleux acral et dystrophie unguéale.



Otezla[®]
(aprémilast) 30 mg
comprimés

RÉSULTATS
les patients, leurs attentes



Psoriasis en plaques

OTEZLA[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).

Rhumatisme psoriasique

OTEZLA[®], seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.

Avant de prescrire, consultez la place d'OTEZLA[®] dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Pour une information complète sur OTEZLA[®], veuillez consulter le site de l'EMA :
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>

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



Questions flash – Peau et métabolisme

survenue est en rapport avec l'hyperglucagonémie (effet toxique) et ses conséquences métaboliques qui entraînent un déficit nutritionnel : vitamines (B1, B3, B12), AGE, acides aminés et zinc. L'apport de ces différents éléments permet une régression ou une amélioration suivie de récurrence. Seul le traitement efficace de la tumeur permet une guérison.

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

Calciphylaxie : savoir la reconnaître

M. DANDURAND

Service de Dermatologie, CHU Caréméau, NÎMES.

La calciphylaxie (CP) est une maladie rare qui met en jeu le pronostic vital. Il s'agit d'un syndrome de calcification vasculaire cutanée avec thrombose des artérioles du derme et de l'hypoderme. La CP réalise des tableaux douloureux d'ischémie cutanée aiguë évoluant vers des nécroses et des ulcérations. Elle survient essentiellement au cours de l'insuffisance rénale chronique (IRC) dialysée au long cours et est alors nommée artériolopathie calcifiante urémique ou mieux CP urémique. Elle survient plus rarement au cours de l'IRC non dialysée ou d'une insuffisance rénale aiguë et exceptionnellement sans IRC au cours de pathologies diverses : CP non urémiques.

Manifestations cliniques

La CP est caractérisée par la survenue de lésions douloureuses à type de plaques ou de nodules infiltrés ou indurés, de livedo, de purpura. Une coloration foncée de la peau est un signe de nécrose cutanée imminente. Les lésions sont habituellement multiples, bilatérales, et évoluent vers des nécroses et des ulcérations sources de surinfection et de sepsis principale cause de mortalité. Différents

tableaux cliniques peuvent être observés en fonction de la localisation et de la richesse tissulaire en adipocytes et en microvaisseaux.

>>> **Les formes proximales** débutent aux cuisses et à l'abdomen sous forme de nodules, de plaques ou de livedo violacé étendu et nécrotique progressant aux membres inférieurs (fig. 1). Elles sont responsables d'ulcérations profondes et sont de pronostic sévère (fig. 2). Les plaques font discuter initialement une panniculite ou une nécrose aux antivitamines K (AVK) et le livedo des embolies de cholestérol, une vascularite de type périartérite noueuse (PAN), un syndrome des antiphospholipides (SAPL), une hyperoxalose, une cryoglobulinémie...

>>> **Les formes distales** surviennent sur les avant-bras ou plus souvent sur les jambes. Elles sont plus superficielles, avec présence d'un purpura bullo-hémorragique extensif étoilé, et probablement de pronostic moins sévère. Une



Fig. 1 : Calciphylaxie urémique avec ischémie cutanée de la cuisse.



Fig. 2 : Calciphylaxie non urémique avec nécroses bilatérales sur obésité et diabète.

localisation unilatérale de jambe réalise un aspect d'angiodermite nécrosante.

>>> **Les formes acrales** débutent par une acrocyanose douloureuse et sont responsables de nécroses ischémiques des doigts et des orteils ; elles doivent faire éliminer des embolies.

>>> **Les formes péniennes graves** posent le problème diagnostique d'une ischémie de la verge.

Histopathologie (fig. 3)

>>> **Les critères majeurs** de la CP sont la présence de calcifications de la média et une hyperplasie fibreuse de l'intima des artérioles hypodermiques avec nécrose cutanée.

>>> **Les critères mineurs** sont une thrombose des artérioles hypodermiques ou dermiques ou des dépôts calciques extravasculaires. Ces dépôts peuvent être visibles sur des clichés radiographiques standard sous la forme d'un fin réseau calcifié s'étendant jusqu'à la surface cutanée.

Physiopathologie

La calcinose artériolaire est considérée comme un phénomène dynamique à médiation cellulaire proche de l'ostéogénèse. Une transduction des cellules musculaires lisses de l'endothélium vasculaire d'un phénotype contractile en un phénotype ostéoblastique s'effectue sous

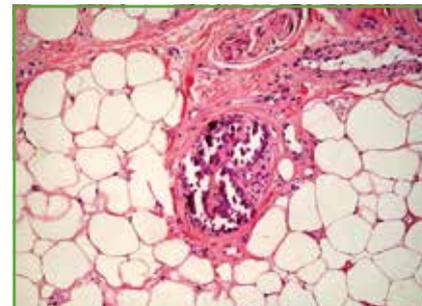


Fig. 3 : Calcifications artériolaires hypodermiques, fibrose endothéliale et thrombose.

la dépendance d'un facteur de transcription RUN X2. Ces cellules transdifférenciées fabriquent des vésicules contenant du calcium et du phosphore qui forment des cristaux d'hydroxyapatite au sein de la matrice extracellulaire et des parois vasculaires. Le déclenchement du processus pourrait impliquer la protéine BMP2 (*Bone Morphogenic Protein*) qui appartient à la super famille des TGF- β .

L'IRC et ses conséquences (hyperparathyroïdie secondaire avec hyperphosphorémie et/ou hypercalcémie chronique), l'apport de vitamine D, mais aussi le diabète, des facteurs inflammatoires ou toxiques de même que les AVK jouent un rôle dans la régulation de l'activité de la BMP2 et constituent, entre autres, des facteurs favorisant la CP. Un second événement est nécessaire au déclenchement aigu des thromboses multiples et à la survenue des nécroses. Une hypercoagulabilité, présente dans 60 % des cas, semble être un de ces événements.

■ Calciphylaxie cutanée et hémodialyse (80 %)

La fréquence de la CP au cours de l'hémodialyse est de 5 % ; elle est encore plus élevée pour la dialyse péritonéale. Le délai de survenue varie entre 30 et 105 mois et l'âge entre 50 et 70 ans, avec une prépondérance féminine (60-70 %) et chez les sujets caucasiens. Les facteurs de risque de CP sont multiples et associés : PTH élevée, hypercalcémie et hyperphosphorémie, prise d'AVK (warfarine risque \times 3-10), déficit en vitamine K, corticostéroïdes...

■ Calciphylaxie cutanée sans insuffisance rénale (20 %)

Le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 60 mL/min. Les principaux facteurs de risque sont l'obésité, le diabète, le sexe féminin, le type caucasien et la warfarine. Des affections inflamma-

toires, immunologiques, cancéreuses ou des malabsorptions peuvent se compliquer de CP (**tableau I**).

■ Stratégie diagnostique

Le diagnostic est clinique dans les formes de présentation typique avec nécrose au cours d'une IRC dialysée au long cours. Le diagnostic repose sur la **biopsie** (*gold standard*) systématiquement réalisée en cas de doute clinique, dans les formes débutantes, en particulier centrales, et dans les formes non urémiques où le retard diagnostique varie de 2 à 12 semaines. La biopsie peut être source d'aggravation locale et de surinfection. Des faux négatifs sont possibles.

La biopsie est contre-indiquée dans les formes acrales et péniennes. Elle doit être faite en bordure de lésion par un dermatologue "entraîné" et intéresser l'hypoderme. Elle peut être réalisée au punch de 5 mm ou avec la technique du double punch, permettant ainsi une biopsie profonde plus facile. Les calcifications sont vues au mieux avec la coloration de Von Kossa.

La présence de calcifications interstitielles ou dans les parois vasculaires de calibre inférieur à 500 μ m est un critère diagnostique sensible et spécifique (86 % et 87 %). La recherche de calcifica-

tions peut, dans les cas difficiles, s'aider de l'imagerie avec des techniques radiologiques de zoom (vaisseaux de 0,2 mm) voire de la tomодensitométrie (TDM) ou de l'IRM.

Les examens biologiques concernent essentiellement la fonction rénale, les paramètres de minéralisation osseuse et la recherche de troubles de la coagulation et de thrombophilie (dont certains sont présents du fait même de la dialyse [déficit en protéines C et S]), le bilan nutritionnel et les prélèvements bactériologiques.

■ Pronostic et traitement

>>> Le pronostic de la CP est sévère avec une mortalité à 1 an évaluée à 50 % souvent par sepsis. Il est meilleur en cas de détersion chirurgicale des plaies et de parathyroïdectomie subtotale réalisée uniquement en cas d'hyperparathyroïdie sévère et résistante. La survenue d'une CP au cours de l'hémodialyse (HD) multiplie par 8 le risque de décès. La présence de nécrose cutanée diminue nettement la survie.

>>> La prise en charge est multidisciplinaire : néphrologue, dermatologue, spécialistes en plaies et cicatrisation, en douleur et soins palliatifs, en chirurgie plastique, en infectiologie.

- Hépatopathies dont greffe hépatique
- Maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde [PR], lupus, artérite à cellules géantes)
- POEMS syndrome (rôle du VEGF)
- Thrombophilie
- Troubles phosphocalciques
- PTH élevée (hyperparathyroïdie primitive)
- Cancers
- Myélome (POEMS)
- Hypoalbuminémie
- Malabsorptions (déficit en vitamine K)
- Nutrition parentérale exclusive
- Médicaments (corticostéroïdes, vitamine D, tériparatide...)
- Traumatismes (injections sous-cutanées : héparine, insuline)

Tableau I : Causes de calciphylaxie non urémique.

Questions flash – Peau et métabolisme

La correction des facteurs de risque ou aggravants est essentielle : diminution du produit phosphocalcique, arrêt des AVK éventuellement remplacés en fonction du bilan et du terrain par de nouveaux anticoagulants oraux à faible élimination rénale, amélioration de la microcirculation par des vasodilatateurs comme les inhibiteurs de l'endothéline 1.

Concernant les traitements spécifiques, le thiosulfate de sodium (TSS) est un chélateur tissulaire des ions calciques.

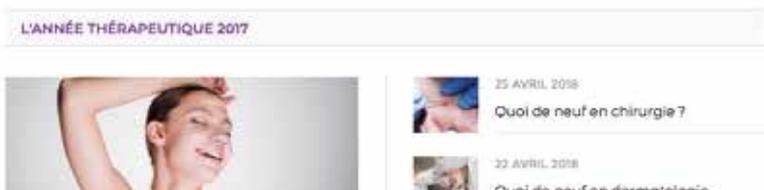
Il a des propriétés antioxydantes et vasodilatatrices. Il est efficace sur toutes les formes de CP et permet une diminution de la douleur dans un délai de quelques jours à quelques semaines. Le TSS a montré sur 358 malades avec CP une efficacité dans 76 % des cas et une diminution de la mortalité de 38 %. Le cinacalcet, agent calcimimétique qui abaisse directement le taux de parathormone (PTH), est utilisé en cas d'hyperparathyroïdie et diminue le risque de CP au cours de l'hémodialyse. La parathy-

roïdectomie est recommandée en cas d'échec des mesures précédentes et en présence d'un taux très élevé de PTH.

Le rôle préventif de la vitamine K1, qui réduit la progression des calcifications artérielles, est actuellement en cours d'évaluation.

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

www.realites-dermatologiques.com



+ riche + interactif + proche de vous



**14^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS
THÉRAPEUTIQUES EN DERMATOLOGIE**



Vendredi 12 octobre 2018

Peau et environnement

Concepteurs : D. Staumont-Sallé et E. Begon

Mises au point interactives – Peau et environnement

Maladies infectieuses vectorielles en France métropolitaine : intérêt pour le dermatologue



P. DEL GIUDICE

Unité de Dermatologie et Infectiologie,
Centre hospitalier de FRÉJUS SAINT-RAPHAËL.

Les maladies infectieuses vectorielles sont des infections transmises par des arthropodes. Des virus, bactéries ou parasites peuvent ainsi être transmis. Ces arthropodes vecteurs sont nombreux, incluant moustiques, tiques, poux de corps, phlébotomes et d'autres plus rares. Les maladies vectorielles se caractérisent par un réservoir animal ou humain de virus (le vecteur), un environnement favorable au développement du vecteur et du réservoir et des hôtes réceptifs animaux ou humains.

À titre d'exemple, deux des maladies infectieuses les plus fréquentes dans le monde comme le paludisme et la dengue sont des maladies vectorielles. L'importance des maladies vectorielles en termes de santé publique est donc considérable. On les retrouve sur tous les continents et sous toutes les latitudes. Dans cet article nous concentrerons notre

propos sur celles dont la transmission est autochtone en France métropolitaine et qui présentent un intérêt pour les dermatologues puisqu'elles s'accompagnent de manifestations cutanées.

Les infections transmises par les tiques

1. La maladie de Lyme

Nous ne ferons que citer cette borréliose bien connue. La maladie de Lyme est due à un spirochète, appelé *Borrelia burgdorferi sensu lato*, qui peut être divisé en *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii* et possiblement d'autres. Ces bactéries sont transmises par la tique *Ixodes scapularis* aux États-Unis et *Ixodes ricinus* en Europe. Les manifestations dermatologiques sont bien connues avec l'érythème migrant (*erythema chronicum migrans*), le lymphocytome borrélien et l'acrodermatite chronique atrophiante.

2. Les rickettsioses

Les rickettsies sont des bacilles à Gram négatif à développement intracellulaire obligatoire, ayant un tropisme pour l'endothélium vasculaire.

>>> La fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) endémique dans le bassin méditerranéen (50 cas/100 000 habitants dans le sud de la France entre mai et septembre) est due à *R. Conorii* dont le principal vecteur est la tique brune du chien (*Rhipicephalus sanguineus*).

On doit évoquer le diagnostic devant une éruption maculopapuleuse fébrile généralisée débutant au tronc avec atteinte palmoplantaire survenant environ 1 semaine après une morsure de tique en été (fig. 1), classiquement signée (dans 70 % des cas) par une escarre d'inoculation noirâtre indolore ("tache noire"). Le caractère purpurique de l'éruption est un critère de gravité. Des céphalées et myalgies accompagnent l'éruption.

Les signes associés extracutanés sont péjoratifs : digestifs (hépatosplénomégalie, pancréatite), système nerveux central, pulmonaires, hypotension voire collapsus, insuffisance rénale, troubles de la coagulation, thrombopénie, cytolyse. Ils peuvent conduire au décès sur des terrains débilisés.

Le diagnostic se fait par la sérologie qui se positive après 2 semaines (ou jamais si le traitement a été précoce). La sérologie par Western Blot, la recherche des rickettsies par PCR ou culture sont réservées à des centres de référence.



Fig. 1 : Fièvre boutonneuse méditerranéenne.

La suspicion du diagnostic ne doit pas faire attendre la confirmation biologique et doit amener à prescrire une antibiothérapie précoce reposant sur les tétracyclines (doxycycline 100 mg 2 × jour pendant 5 jours) qui constituent le traitement de référence. Chez la femme enceinte, les alternatives sont la josamycine ou l'association rifampicine + érythromycine. Chez l'adulte, en deuxième intention, les quinolones sont une alternative.

Il existe de nombreuses autres rickettsioses responsables de fièvres boutonneuses ou d'autres tableaux cliniques non présentes en France telles que la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (*Rickettsia rickettsii*) endémique en Amérique du Nord, centrale et du Sud, la fièvre à tiques africaine (*R. africae*) en Afrique sub-saharienne, etc. Le groupe des typhus regroupe le typhus épidémique (*R. prowazekii*), le typhus murin (*R. typhi*), et le typhus des broussailles ou "scrub typhus" (*Orientia tsutsugamushi*) en Asie du Sud-Est.

Des rickettsioses ont été identifiées depuis quelques années en Europe et en France : *R. mongolotimonae*, *R. helvetica* et *R. slovaca*. Cette dernière est responsable d'un syndrome caractérisé par une escarre d'inoculation associée à une adénopathie satellite, en général localisée dans le cuir chevelu, dénommé initialement TIBOLA (*T*ick *B*orne *L*ymph *A*denopathy). Elle est transmise par la tique *Dermacentor*.

■ Les leishmanioses cutanées

Les leishmanioses sont des maladies communes à l'homme et à certains mammifères. Elles sont dues à des protozoaires flagellés du genre *Leishmania* qui sont transmis par la piqûre d'un insecte diptère vecteur : le phlébotome femelle. Il existe dans le monde une trentaine d'espèces de phlébotomes qui transmettent une vingtaine d'espèces de leishmanies. On distingue 3 entités

cliniques : la leishmaniose viscérale, la leishmaniose cutanée et la leishmaniose cutanéomuqueuse. Elles sont réparties en foyers dans 88 pays sur tous les continents, à l'exception de l'Océanie.

Les leishmanioses cutanées sont le plus souvent constituées de lésions localisées au site d'inoculation du parasite par le phlébotome. Elles se caractérisent par des lésions cutanées limitées, sans extension muqueuse ni viscérale. Les lésions peuvent se rencontrer sur une quelconque partie à la surface du corps, mais siègent en général sur les parties découvertes exposées au site de piqûre du phlébotome. Schématiquement, après une incubation variable de 1 semaine à 3 mois, le début est marqué par l'apparition d'une maculopapule érythémateuse. Progressivement, la taille de la maculopapule augmente progressivement et s'ulcère. L'expression clinique la plus typique est une ulcération cutanée, à bords surélevés, avec une croûte centrale adhérente, indolore, de taille variable (habituellement de 1 à 4 cm de diamètre), d'évolution chronique. L'évolution se fait vers la guérison spontanée en laissant une cicatrice inesthétique dans un délai variable de plusieurs mois.

L'examen direct est réalisé après frottis, ponction à l'aiguille ou apposition sur lame de la biopsie cutanée après coloration au May-Grünwald-Giemsa le plus souvent. Réalisé par un opérateur expérimenté, c'est le meilleur examen pour le diagnostic. Le produit d'aspiration ou de fragment de biopsie est inoculé sur milieux spéciaux. La culture permet l'isolement du parasite et est indispensable pour son identification. Les techniques de biologie moléculaire sont très sensibles et réalisables dans des laboratoires spécialisés. Le traitement est variable selon les espèces et la forme clinique, en général réalisé dans des services spécialisés.

En France, la leishmaniose cutanée autochtone est présente dans les départements du pourtour méditerranéen.



Fig. 2 : Leishmaniose cutanée autochtone.

L'espèce responsable est *Leishmania infantum* (fig. 2).

■ Les arboviroses

On regroupe sous le terme d'arbovirose les virus transmis par les arthropodes (*Arthropod-Borne Viruses*). Il existe de nombreuses arboviroses à travers le monde selon les différents écosystèmes. Les principaux arthropodes vecteurs sont les moustiques, les tiques et les phlébotomes. La plus connue des arboviroses, la fièvre jaune transmise par les moustiques du genre *Aedes*, est heureusement évitable grâce à la vaccination obligatoire lors d'un séjour en pays d'endémie. La plus fréquente arbovirose mondiale actuellement est la dengue. Quelques arboviroses de transmission autochtone sont signalées depuis quelques années dans le sud de la France.

1. La dengue

La dengue se rencontre principalement dans les régions tropicales. On estime entre 50 et 100 millions le nombre de personnes infectées annuellement dont 250 000 à 500 000 cas de dengue hémorragique et 25 000 décès. Cette maladie est transmise par des moustiques du genre *Aedes*. Il existe 4 sérotypes et la gravité des épisodes augmenterait après chaque infection par un nouveau sérotype. Dans sa forme typique, le début est brutal associant une fièvre élevée avec céphalées, myalgies, arthralgies, nausées, vomis-

Mises au point interactives – Peau et environnement



Fig. 3 : Érythème généralisé caractéristique de la dengue.

sements. La dengue hémorragique est surtout une pathologie de l'enfant âgé de moins de 15 ans dans les zones hyperendémiques. Heureusement, les formes sévères de la dengue sont rares.

Sur le plan dermatologique, on note un érythème généralisé (**fig. 3**) survenant dans les 24 à 48 heures après le début des signes. L'aspect est souvent celui d'un "coup de soleil généralisé". L'examen attentif peut retrouver quelques pétéchies sur les membres au niveau des plis. Une caractéristique sémiologique est la présence d'îlots cutanés blancs épargnés par l'érythème généralisé.

Le diagnostic repose sur la sérologie. Un signe biologique important est la thrombopénie constante. Le bilan biologique permet également de rechercher de façon systématique et d'éliminer un accès palustre.

Sur le plan thérapeutique, le traitement est symptomatique, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués du fait du risque hémorragique. Le paracétamol peut être utilisé pour soulager la fièvre et les myalgies.

En 2010, les 2 premiers cas de transmission autochtone de dengue ont été rapportés à Nice et, en 2018, 5 cas l'ont été à Saint-Laurent-du-Var.

2. Le virus du chikungunya

Le virus du chikungunya (en swahili, "marcher courbé") est transmis par les moustiques du genre *Aedes*, en particulier *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*. Lors de l'épidémie dans l'océan Indien en 2005-2006, 1/3 de la population de La Réunion a été touché avec 240 000 cas. Après une incubation de 4 à 7 jours après la piqûre infectante, le début est brutal associant une fièvre élevée et des arthralgies intenses localisées aux membres, en particulier aux extrémités, poignets, chevilles, phalanges. Une éruption cutanée généralisée est associée, présente dans 77 % des cas dans l'étude d'Hochedez *et al.* Il s'agit d'un érythème généralisé maculopapuleux localisé sur l'abdomen, le thorax, le dos et les membres.

Le vecteur du chikungunya, *Aedes albopictus*, est présent dans le sud de la France. Les deux premiers cas de transmission autochtone sont survenus en novembre 2010 à Fréjus. Depuis, d'autres cas de transmission autochtone ont été rapportés en été dans le sud de la France dont l'épidémie du Cannet-des-Maures et Taradeau dans le Var en 2017.

3. Le virus West Nile

Son aire de répartition géographique s'étend depuis l'Afrique, l'Europe, l'Asie centrale, l'Océanie et, depuis 1999, ce virus est endémique aux États-Unis avec une extension vers le sud et le

nord du continent. En Europe, des cas sporadiques sont signalés dans le Sud depuis les années 1960. En 2003, les premiers cas d'infection humaine à virus West Nile ont été rapportés dans le sud de la France dans l'aire de Fréjus/Saint-Raphaël avec 7 cas humains. L'infection à virus West Nile s'accompagne de manifestations dermatologiques dans 50 % des cas. Il s'agit de macules érythémateuses de type roséole généralisées, asymptomatiques.

Ce virus est transmis par les moustiques du genre *Culex* et transporté par les oiseaux migrateurs. Il peut infecter les chevaux et être responsable d'une encéphalite virale mortelle. Chez l'homme, le virus est responsable de syndromes neurologiques fébriles variés (encéphalite, méningite, méningo-encéphalite). Ainsi, tout syndrome neurologique fébrile survenant à partir de mai dans le sud de la France doit faire l'objet d'un prélèvement pour recherche du virus West Nile.

Autres maladies vectorielles

D'autres maladies vectorielles avec manifestations dermatologiques sont plus rares mais autochtones en France. On peut citer la tularémie parfois transmise par les tiques, ainsi que *Bartonella henselae* pour laquelle quelques observations ont été rapportées et, enfin, les dirofilarioses, transmises par des moustiques à partir d'un réservoir animal.

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

Mises au point interactives – Peau et environnement

Conservateurs des cosmétiques : vérités et idées reçues



C. BERNIER
Dermato-allergologue, CHU de NANTES.

Actuellement les réticences vis-à-vis des conservateurs de cosmétiques se propagent, amplifiées par les réseaux sociaux, les médias, les revues féminines et, depuis peu, l'apparition des nouvelles applications pour smartphone. Il existe en effet plusieurs applications censées aider le consommateur à choisir le cosmétique le moins dangereux pour sa santé et celle de ses enfants. On en dénombre actuellement au moins 5 : Yuka, INCI Beauty, Eassafe, QuelCosmetic, Clean Beauty et d'autres se développent probablement. Ces applications notent la présence ou non d'ingrédients "controversés" mais sans jamais tenir compte ni de la concentration, ni de l'usage du cosmétique (rincé ou non), ni de la population ciblée. La classification des ingrédients "à risque" est également variable selon les applications consultées.

Les craintes et les amalgames sont nombreux entre les substances avec un effet soi-disant cancérigène, perturbateur endocrinien et les molécules allergisantes, irritantes, polluantes...

Finalement, le consommateur (et le médecin) est souvent perdu, d'autant que chaque application a des critères de notation propres qui font qu'un même cosmétique peut être relativement "bien noté" par une application et décrié par une autre selon les critères choisis.

Le but de cet article est de permettre au médecin d'apporter quelques éléments de réponse à ses patients.

Faut-il des conservateurs dans les cosmétiques ?

Les cosmétiques constituent un milieu privilégié au développement des microorganismes : ils sont riches en nutriments (eau, azote, carbone, minéraux, vitamines). Le taux d'oxygène, le pH et la température sont propices à leur développement et ils sont en contact répété avec des surfaces contaminées (notre peau). Un cosmétique ne doit pas nécessairement être stérile mais il doit être exempt de pathogène et contenir un nombre de microbes aérobies inférieur à 1 000 ufc/g (< 500 ufc/g pour le contour des yeux).

La contamination microbiologique d'un cosmétique peut, d'une part, induire des instabilités qui peuvent provoquer un changement de texture et/ou de viscosité, la formation de paquets ou de grumeaux, une séparation de phase de l'émulsion, un changement d'odeur, de couleur, de pH, une production de gaz... D'autre part, la paroi des microorganismes possède de nombreuses enzymes qui peuvent modifier les ingrédients de type polymères (hydrolyse, déshydratation, oxydation, réduction, décarboxylation, désamination, déphos-

phorylation...) et donc modifier l'action souhaitée du cosmétique.

Les conservateurs sont des substances exclusivement ou principalement destinées à empêcher le développement de microorganismes dans le produit cosmétique. Ils sont donc **indispensables** dans la majorité des cosmétiques si l'on souhaite un cosmétique agréable et efficace.

Est-il parfois possible d'avoir des cosmétiques "sans conservateur" ?

Certains cosmétiques, sans eau, ne nécessitent pas d'agents conservateurs, en particulier les formes sèches ou les mélanges d'huiles. Il existe également des cosmétiques spécialement formulés pour réduire le nombre de composants et/ou supprimer les conservateurs :

- conditionnements sans reprise d'air (pack *airless*, système DEFI®);
- Extrême Tolérance Système (ETS) (stérilisation du produit puis packaging adapté pour empêcher toute recontamination externe).

D'autres systèmes sont en cours de développement (eau gélifiée, eau ionisée pH 12...). Si ces systèmes constituent, bien sûr, des alternatives intéressantes pour éliminer les conservateurs, ils restent actuellement minoritaires sur le marché des cosmétiques.

Certaines substances peuvent également avoir des propriétés antimicrobiennes comme des huiles essentielles et des alcools mais elles ne font pas partie des conservateurs listés dans le règlement européen. L'étiquetage "sans

Mises au point interactives – Peau et environnement

conservateur” sur un cosmétique doit donc être interprété avec prudence : il ne caractérise pas toujours l’absence de conservateur mais peut signifier “sans conservateur listé”. En effet, pour certains industriels la mention “sans conservateur” constitue aujourd’hui un argument marketing.

La composition des cosmétiques est-elle réglementée ?

Les produits cosmétiques sont réglementés par :

- Le règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques depuis le 11 juillet 2013, dénommé “règlement cosmétique”. Les annexes de ce règlement sont régulièrement mises à jour par des règlements de la Commission européenne.

ET

- Le Code de la santé publique (CSP), notamment les articles L.5131-1 à L.5131-8 et L5431-1 à L5431-9 issus de la loi n° 2014-201 du 24 février 2014 portant diverses dispositions d’adaptation au droit de l’Union européenne dans le domaine de la santé ainsi que les articles R.5131-1 à R.5131.5 issus du décret n°2015-1417 du 4 novembre 2015 relatif aux produits cosmétiques et aux produits de tatouage et les articles R.5431-1 à R.5431-3.

Le règlement (CE) n° 1223/2009 régit la liste des ingrédients interdits ou soumis à restriction. Ainsi figurent :

- **Les substances interdites** (annexe II) : toutes les substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction appartiennent à cette catégorie. Elles sont interdites dans les cosmétiques.

- **Les substances soumises à restriction** (annexe III).

- **Les substances autorisées** en tant que :
 - colorants (annexe IV) ;
 - conservateurs (annexe V) ;
 - filtres ultraviolets (annexe VI).

Les conservateurs utilisés dans les cosmétiques figurent donc obligatoirement dans l’annexe V et, pour chacun d’entre eux, la concentration maximale autorisée en fonction du type de produit cosmétique et de la population cible y est spécifiée. Ces annexes évoluent avec les connaissances scientifiques et sont donc très régulièrement mises à jour. Ainsi, selon l’article 3 du Règlement CE n° 1223/2009 : “*Un produit cosmétique mis à disposition sur le marché est sûr pour la santé humaine lorsqu’il est utilisé dans des conditions d’utilisation normales ou raisonnablement prévisibles compte tenu de l’étiquetage et des instructions concernant l’utilisation et l’élimination.*”

La liste des ingrédients est obligatoire sur le packaging d’un produit cosmétique. Ils figurent selon la dénomination INCI (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*) avec le nom en anglais pour les substances chimiques et en latin pour les ingrédients naturels. Les ingrédients sont classés du plus concentré au moins concentré. Doivent figurer également la période après ouverture (PAO) et la date limite d’utilisation (DLU).

Il existe également une réglementation européenne (n°1907/2006) : la réglementation REACH qui recense, évalue et contrôle toutes les substances chimiques fabriquées, importées et mises sur le marché européen. Le principe étant : “*Pas de donnée, pas de marché.*” Le 31/05/2018, en Europe, 20 000 substances chimiques étaient connues et leurs risques potentiels établis.

Les conservateurs présents dans nos cosmétiques sont donc connus et réglementés mais des risques peuvent-ils persister ?

Il peut arriver, bien sûr, que la législation ne soit pas respectée. En France,

des contrôles sont régulièrement effectués par l’ANSM et la DGCCRF avec un système d’alerte appelé RAPEX (*Rapid Alert System*).

À titre d’exemple, entre 2008 à 2014, 51 cosmétiques avaient une concentration en conservateurs trop élevée par rapport aux limites autorisées (formaldéhyde, méthylisothiazolinone, chlorure de benzalkonium, triclosan), 15 contenaient du méthylidibromoglutaronitrile qui est désormais interdit. La majorité de ces cosmétiques étaient issus de pays extérieurs à l’Europe mais pas tous.

Certaines inquiétudes ont également été émises sur la possibilité d’un effet cumulatif chez des patients utilisant de nombreux cosmétiques mais également par le biais d’autres sources d’exposition potentielles (alimentaires ou environnementales). On peut alors s’interroger sur le risque de dépasser la concentration maximale conseillée ou l’interaction entre plusieurs ingrédients. Cette question n’est pas résolue à ce jour et on pourrait peut-être conseiller de limiter l’utilisation des cosmétiques pour les populations plus fragiles comme les jeunes enfants, au moment de la puberté ou chez les femmes enceintes.

Une étude réalisée aux États-Unis montre qu’une femme utilise en moyenne 12 produits de soins chaque jour, ce qui équivaut à un contact avec 168 ingrédients différents, alors que les hommes utilisent en moyenne 6 produits cosmétiques (85 ingrédients différents). Une récente étude française sur 20 000 personnes interrogées montre une consommation moyenne de 16 produits quotidiens par femme. Les femmes enceintes, loin de pratiquer la modération, en consomment encore plus puisqu’elles rajoutent souvent une crème anti-vergetures. L’enquête retrouve la consommation quotidienne de 5 cosmétiques en moyenne chez les enfants avec un usage répété, en particulier sur le siège.



UNE GAMME COMPLÈTE EN SOUS-CUTANÉE

Parce que chaque fait la différence



HUMIRA®

80 mg

NOUVEAU



Stylo prérempli

CIP 34009 3011650 0

Boîte de 1

Seringue préremplie

CIP 34009 3011649 4

Boîte de 1

HUMIRA®

40 mg



Stylo prérempli

CIP 34009 3004268 7

Boîte de 2

Seringue préremplie

CIP 34009 3004248 9

Boîte de 2

HUMIRA®

20 mg

NOUVEAU EN PÉDIATRIE



Seringue préremplie

CIP 34009 3012616 5

Boîte de 2



Pour commander HUMIRA® en stylo prérempli, merci de composer le **0 800 717 088**

Service & appel gratuits



Pour commander HUMIRA® en seringue préremplie, merci de contacter votre grossiste répartiteur

HUMIRA® 40 mg : SPONDYLOARTHRITE AXIALE : Spondylarthrite ankylosante (SA) : HUMIRA® est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel. **Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA :** HUMIRA® est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. **RHUMATISME PSORIASIQUE :** HUMIRA® est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate. Il a été montré qu'HUMIRA® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie, chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles. **HUMIRA® 40 mg et HUMIRA® 80 mg : POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :** HUMIRA® en association au méthotrexate est indiqué pour : • le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate est inadéquate. • le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate. HUMIRA® peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadéquate. Il a été montré qu'HUMIRA® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate. **Indication non remboursable dans la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate. PSORIASIS :** HUMIRA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique. **Indication thérapeutique remboursable : Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par :** • un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie • et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. **HIDROSADÉNITE SUPPURÉE (HS) :** HUMIRA® est indiqué dans le traitement de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS. **Indication dans l'hydrosadénite suppurée non remboursable. MALADIE DE CROHN :** HUMIRA® est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. **RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE :** HUMIRA® est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. **UVÉITE :** HUMIRA® est indiqué dans le traitement de l'uvéïte non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéïte chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée. **HUMIRA® 20 mg et HUMIRA® 40 mg : ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE : Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :** HUMIRA® en association au méthotrexate est indiqué dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. HUMIRA® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadéquate. HUMIRA® n'a pas été étudié chez les patients de moins de 2 ans. **Arthrite liée à l'enthésite :** HUMIRA® est indiqué dans le traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel. **PSORIASIS EN PLAQUES DE L'ENFANT ET L'ADOLESCENT :** HUMIRA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés. **Indication thérapeutique remboursable : Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent 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. **HUMIRA® 20 mg et HUMIRA® 40 mg et HUMIRA® 80 mg : MALADIE DE CROHN CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT :** HUMIRA® est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. **Indication thérapeutique remboursable : Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. UVÉITE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT :** HUMIRA® est indiqué dans le traitement de l'uvéïte antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié. **Indication non remboursable à la date du 2 avril 2018. Demande d'admission à l'étude.**

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

Pour plus d'informations, veuillez consulter les mentions légales d'HUMIRA® disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou dans la rubrique « médicaments phares » du site internet <http://www.abbvie.fr>. Vous pouvez consulter la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

abbvie

Mises au point interactives – Peau et environnement

Que sait-on précisément sur les effets secondaires des conservateurs ?

Les conservateurs des cosmétiques ont beaucoup évolué ces 30 dernières années, au fil des effets secondaires plus ou moins justifiés qui leur étaient imputés. Les plus anciens conservateurs sont le formaldéhyde, les parabènes et l'Euxyl K400.

1. Le formaldéhyde

Il est utilisé comme conservateur depuis les années 1950, dans les cosmétiques mais également dans beaucoup d'autres produits, en particulier l'industrie du bois. Ce conservateur est volontiers irritant, allergisant et a été mis en cause dans la survenue de cancers ORL chez des travailleurs du bois qui étaient donc exposés à de fortes concentrations de formaldéhyde par voie inhalée. Actuellement, le formaldéhyde figure toujours à l'annexe V des conservateurs autorisés mais il est très réglementé avec, dans les cosmétiques, une concentration maximale autorisée inférieure à 0,2 %, et inférieure à 0,1 % dans les produits bucco-dentaires.

Le formaldéhyde contenu dans les cosmétiques n'est pas considéré comme cancérigène et le taux d'allergie en Europe actuellement est acceptable à 1 % (contre 7 % aux États-Unis où il n'est pas réglementé).

2. Les libérateurs de formol

Cette classe regroupe des conservateurs de structures chimiques très différentes mais qui ont en commun de libérer du formaldéhyde. On retrouve dans cette catégorie : le quaternium-15, l'imidazolidinylurée, le diazolidinylurée, le DMDM hydantoïne, le 2-brono-2-nitropropane-1,3-diol (bronopol). La mention "Contient : Formaldéhyde" est obligatoire sur l'étiquetage du cosmétique si la concentration en formaldéhyde dans le produit fini est supérieure à 0,05 %.

Les allergies avec ces conservateurs sont très inférieures au formaldéhyde : inférieures à 1 % en Europe, comprises entre 1,5 et 2 % aux États-Unis (sauf pour le quaternium-15 qui donne jusqu'à 6,4 % d'allergie aux États-Unis).

3. Les parabènes (parahydroxybenzoate)

Ils rassemblent un groupe d'esters de l'acide parahydroxybenzoïque estérifié en position 4 par des groupements alkyles : méthyl, éthyl, propyl, isopropyl, butyl, benzyl... Ils constituent une famille de conservateurs très ancienne.

Ils ont pour avantage d'être de bons conservateurs, peu coûteux, inodores, incolores, biodégradables et relativement peu sensibilisants (en Europe 0,5 à 1 % de patients sensibilisés, entre 0,6 et 1,4 % aux États-Unis).

La polémique autour des parabènes a été initiée par le Pr Darbre, en 2004, qui retrouve la présence de parabènes dans 18 échantillons de tissu néoplasique mammaire sur 20 analysés. Il s'agissait de méthylparabène dans 62 % des cas. Des études complémentaires sont demandées par l'Afssaps qui conclut à l'absence de lien entre la présence des parabènes contenus dans les cosmétiques et la présence de cette molécule dans le tissu tumoral. Une revue de la littérature de 2010 confirme l'absence de lien entre parabènes et cancer du sein. En revanche,

leur rôle comme perturbateur endocrinien est évoqué. En effet, ils sont capables de se lier aux récepteurs estrogéniques et d'induire une réponse. Plus la chaîne alkyle est longue, plus l'effet estrogénique est important. Ainsi, cet effet serait moindre avec l'éthyl et le méthylparabène.

Compte tenu de ces nouvelles données, une commission de régulation européenne a modifié le règlement cosmétique en 2014 à ce sujet : 5 parabènes sont désormais interdits (annexe II) et les autres ont une concentration maximale autorisée (**tableau I**).

4. L'Euxyl K400

Très utilisé dans les années 1980, ce conservateur associe du phénoxyéthanol et du méthylidibromoglutaronitrile. Devant une épidémie d'allergie de contact principalement induite par le méthylidibromoglutaronitrile (taux de sensibilisation actuel en Europe : 2,5 à 2,8 % et aux États-Unis entre 3,7 et 3,8 %), cet ingrédient a été interdit dans les cosmétiques par la Commission européenne à partir de 2007. Il est en revanche toujours autorisé aux États-Unis.

Depuis 2007, le phénoxyéthanol peut toujours être utilisé seul comme conservateur. Il est cependant également très décrié car il serait hépatotoxique et hématoxique lorsqu'il est ingéré à fortes doses. Des craintes avaient donc été formulées sur son utilisation, en par-

COMMISSION DE RÉGULATION (EU) N° 358/2014

Entrée Annexe II : isopropylparaben, isobutylparaben, phénylparaben, benzylparaben, pentylparaben

RÈGLEMENT (UE) N° 1004/2014

La somme des concentrations individuelles en butylparabène et en propylparabène et leurs sels ne dépasse pas 0,14 %.
Interdits dans les produits non rincés appliqués sur le siège enfant < 3 ans.

Éthyl et methylparaben toujours autorisés

- 0,4 % seul ;
- 0,8 % pour les mélanges.

Aucune recommandation aux États-Unis.

Tableau I.

ticulier sur le siège chez le jeune enfant de moins de 3 ans.

Le Comité Scientifique européen pour la Sécurité des Consommateurs (CSCC) a considéré, dans son avis final sur le phénoxyéthanol du 6 octobre 2016, que le phénoxyéthanol utilisé à 1 % en tant que conservateur dans les produits cosmétiques est sûr pour la santé, quel que soit le groupe d'âge. Cependant, l'ANSM recommande pour l'instant toujours la prudence en France et préconise de l'éviter dans les produits destinés au siège chez le jeune enfant (en particulier dans les lingettes).

5. Les isothiazolinones

La suppression progressive des parabènes a eu pour conséquence de voir réapparaître dans nos cosmétiques des conservateurs pourtant connus pour être très allergisants. Ainsi, dans les années 1980, le mélange méthylchloroisothiazolinone (MCI)/ méthylisothiazolinone (MI) également connu sous le nom de Kathon CG a entraîné de très nombreux cas d'eczéma de contact (Europe : 4,1 % ; États-Unis : 6,4 %). Ce mélange a donc été réglementé par le règlement européen de 2009 ; sa concentration totale ne devant pas excéder 0,0015 % dans les mélanges 3:1. Un amendement de 2014 a également limité son utilisation aux produits rincés uniquement.

Les industriels ont donc progressivement utilisé dans les cosmétiques de la MI seule, pour laquelle la réglementation était moins stricte (utilisable à des concentrations inférieures à 0,01 %). Mais cela a déclenché une véritable "épidémie d'eczéma de contact", la MI devenant l'allergène de l'année dans de nombreux pays d'Europe et outre-Atlantique. Les taux de sensibilisation sont évalués entre 4,5 et 6 % en Europe et 10,9 % aux États-Unis. De plus, cet allergène est retrouvé non seulement dans des cosmétiques mais également dans de nombreux produits ménagers, des lingettes, des peintures à l'eau, des cuirs, des textiles, des jeux pour enfants (*slime*)... multipliant les

sources d'exposition domestiques et professionnelles, chez l'adulte comme chez l'enfant.

L'allergie se produit par contact direct avec la peau mais également par voie aéroportée, et peut parfois être photo-aggravée. Devant cette situation inquiétante, une commission de régulation européenne de 2017 a limité son utilisation aux produits cosmétiques rincés à une concentration inférieure à 0,0015 %. Mais les autres sources d'exposition non cosmétiques restent préoccupantes.

6. Le iodopropynyl butylcarbamate

Ce "nouveau conservateur" est de plus en plus utilisé. Aux États-Unis, on observe une augmentation inquiétante des cas d'eczéma de contact (4,2 % en 2012), qui semble cependant pour l'instant raisonnable en Europe (aux alentours de 1 %).

La réglementation en Europe est plus stricte qu'aux États-Unis avec une concentration dans les produits rincés qui ne doit pas excéder 0,02 %, dans les produits non rincés 0,01 %, dans les déodorants et antiperspirants 0,0075 %. Ce conservateur doit être exclu des produits pour les enfants < 3 ans, les soins des lèvres et les cosmétiques destinés aux surfaces étendues.

On voit donc à travers cette "saga" des conservateurs que, finalement, il arrive que certains conservateurs soient remplacés pour des raisons plus ou moins scientifiques par d'autres conservateurs finalement plus problématiques.

Les patients inquiets se tournent de plus en plus vers des cosmétiques "naturels" ou "faits maison" dans lesquels les conservateurs utilisés sont alors souvent des huiles essentielles. Or, il ne faut pas oublier que certaines huiles essentielles largement utilisées sont des perturbateurs endocriniens connus et les parfums représentent toujours les premières causes d'eczéma de contact liées aux cosmétiques. Actuellement, contrairement aux conser-

vateurs, il n'existe pas de réglementation sur l'utilisation des huiles essentielles.

■ Conclusion

Il n'existe évidemment pas de conservateur idéal. Il faut essayer de trouver un juste équilibre entre les bénéfices attendus et les risques encourus, sans surfer sur les peurs. Nos institutions, malgré certaines imperfections et lenteurs de réaction, veillent à l'innocuité de nos produits cosmétiques. Les substances actuellement connues pour être cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction sont interdites dans les cosmétiques par le règlement européen. On peut cependant probablement conseiller aux patients "cosmétophobes" de limiter le nombre de cosmétiques chez les jeunes enfants, en période pubertaire et chez les femmes enceintes. En revanche, la substitution par les huiles essentielles est inquiétante : celles-ci exposent à des risques connus et ne sont pas réglementées.

Il est important de rester informé des alertes lancées par les réseaux de vigilance, en particulier en dermatologie, afin de pouvoir informer nos patients aux plus vite.

POUR EN SAVOIR PLUS

- DEZA G, GIMENEZ-ARNAU A. Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017;17:263-268.
- GIMENEZ-ARNAU AM, DEZA G, BAUER A *et al*. Contact allergy to preservatives: ESSCA results with the baseline series 2009-2012. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31 664-671.
- LAFFORGUE C. La conservation des cosmétiques. Progrès en dermatologie 36^e cours d'actualisation 2015. *Éditions John Libbey*.
- GOOSSENS A. Cosmetics contact allergen. *Cosmetics*, 2016;3:5.

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

Mises au point interactives – Peau et environnement

Actualités des photodermatoses



H. ADAMSKI

Service de Dermatologie, CHU Pontchaillou, RENNES.

Les photodermatoses regroupent toutes les affections cutanées faisant intervenir le rôle du soleil. Sont exclus les effets biologiques du soleil sur la peau normale comme les cancers cutanés ou l'héliodermie.

Les photodermatoses sont classées en différents groupes : les photodermatoses génétiques, les lucites idiopathiques, les photosensibilisations exogènes et les dermatoses photoaggravées. Cet article sera axé sur les photosensibilisations exogènes et les lucites idiopathiques ayant fait l'objet d'actualités importantes.

Photosensibilisations exogènes

Une photosensibilisation liée à un agent exogène peut être systémique ou de contact selon le mode d'introduction de la substance photosensibilisante. Après exposition aux ultraviolets (UVA et/ou UVB), la substance va se trouver activée. La peau est le siège le plus fréquent des réactions de photosensibilisation du fait

de son exposition naturelle au rayonnement solaire. De très nombreuses molécules exogènes sont à l'origine d'une réaction de photosensibilisation. Les photosensibilisations systémiques sont essentiellement dues à des médicaments habituellement pris *per os* (psoralènes, tétracyclines, fluoroquinolones, fénofibrate, sulfonamides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, sartans, statines...) et, accessoirement, à des aliments (par exemple consommation de céleri). Les photosensibilisations de contact sont liées à des médicaments sous forme topique (kétoprofène, phénothiazines), à des cosmétiques (parfums...), à des filtres solaires (oxybenzone...) ou à des plantes (frullania, millepertuis...) [1].

Lorsque le mécanisme est immunologique, c'est une photoallergie. La présentation clinique est un eczéma touchant habituellement d'emblée les régions découvertes (comme le visage, le décolleté, le dos des mains et des avant-bras) puis s'étendant sur les zones couvertes. La photosensibilisation peut relever aussi d'une réaction phototoxique qui se manifeste par une exagération de la réponse cutanée normale à une exposition solaire minime donnant l'aspect d'un "coup de soleil". Les lésions érythémateuses s'accompagnent d'une sensation de brûlure et ont une limitation très nette due à la chevelure, à un chapeau, à une montre ou à des vêtements. Elles respectent les zones d'ombre telles que les paupières, le triangle sous-mentonnier et la zone sous-narinaire. L'intensité de la réaction dépend de la dose de l'agent photosensibilisant. Le diagnostic de photosensibilisation exogène peut être confirmé par les explorations photodermatologiques à l'aide de *photopatch tests*.

En fait, de très nombreuses molécules sont à l'origine d'une photosensibilisation et une actualisation constante est nécessaire car de nouveaux agents sont impliqués dont voici quelques exemples :

1. Octocrylène

L'octocrylène est un filtre chimique de la famille des cinnamates. Il est utilisé dans la plupart des produits de protection solaire depuis une dizaine d'années en remplacement de l'oxybenzone retiré du marché en raison des nombreux cas de photoallergie de contact. Son utilisation est liée à une bonne couverture des UVB et d'une grande partie des UVA, et surtout à un effet stabilisateur d'autres filtres solaires tels que le butylmethoxydibenzoyl méthane et les cinnamates. Depuis 2003, de nombreux cas de photoallergie à l'octocrylène ont été rapportés. Une fréquence notable d'antécédent de photoallergie au kétoprofène a été retrouvée chez ces patients [2].

2. Phénothiazines

La chlorproéthazine a entraîné de nombreuses photoallergies de contact car elle était souvent utilisée à but antalgique. Ce médicament est retiré du marché depuis 2007 en raison des cas de photosensibilité prolongée à type de dermatite actinique chronique. Différents topiques contenant des phénothiazines à visée antiprurigineuse (piqûres d'insectes...) sont encore en vente comme l'isothipendyl chlorhydrate pouvant être à l'origine de photoallergie [3].

3. Méthylisothiazolinone

La méthylisothiazolinone (MIT) est un conservateur très utilisé dans les cosmétiques. Elle est également présente dans

de très nombreux produits (lingettes nettoyantes, produits ménagers, peintures...). L'allergie de contact à la MIT est de plus en plus fréquente. Récemment, plusieurs observations de photoaggravation et de photosensibilisation persistantes à la MIT ont été rapportées [4, 5].

4. Vémurafénib

Le vémurafénib, thérapie ciblée anti-BRAF utilisée dans le traitement du mélanome métastatique, induit très fréquemment une phototoxicité nécessitant une photoprotection stricte des malades traités. Le spectre d'action est dans l'UVA et le mécanisme en cause serait dû à une interférence sur le métabolisme de la vitamine PP et des porphyrines [6].

5. Pirfénidone

Récemment, un nouveau traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique, la pirfénidone, est responsable de photosensibilité chez environ 25 % des patients traités, le plus souvent à type de phototoxicité. Ces réactions peuvent être très sévères, nécessitant l'arrêt de la pirfénidone, d'où des mesures de photoprotection nécessaires pendant la durée du traitement [7].

■ Lucites idiopathiques

Ce terme désigne un groupe de photodermatoses dont l'agent photosensibilisant n'est pas encore identifiable dans l'état actuel de nos connaissances. Il regroupe plusieurs entités sur des critères cliniques et d'exploration photobiologique dont la lucite estivale bénigne, la lucite polymorphe, l'urticaire solaire, la dermatite actinique chronique, l'hydroa vacciniforme et le prurigo actinique [8].

1. Lucite estivale bénigne

La lucite estivale bénigne (LEB) est fréquente puisqu'elle affecte 10 à 20 % de la population adulte avec une nette prédominance féminine. L'individualisation

de la LEB n'est pas reconnue par tous : beaucoup la considèrent comme une forme bénigne de l'entité utilisée dans la littérature anglo-saxonne sous le terme *polymorphous light eruption* regroupant la lucite polymorphe et la LEB.

La LEB débute le plus souvent entre 20 et 30 ans. L'éruption apparaît moins de 12 heures après une exposition solaire intense l'été et se localise au niveau du décolleté, des épaules et des membres, avec la particularité de respecter habituellement le visage. Cette affection se caractérise par de petites papules érythémateuses, parfois vésiculeuses, associées à un prurit important. Après éviction solaire, les symptômes régressent progressivement en une dizaine de jours puis disparaissent habituellement avec le bronzage. Cependant, les poussées peuvent se répéter dans les mêmes conditions d'ensoleillement au cours de la saison estivale ou des années suivantes.

Les critères cliniques sont habituellement suffisants pour porter le diagnostic de LEB. L'exploration photobiologique n'est nécessaire que dans les formes sévères ou atypiques faisant discuter une autre photodermatose. Les lésions sont reproductibles par irradiation répétée 3 jours de suite en cabine UVA ou par phototest UVA au niveau du décolleté. Sa physiopathologie reste obscure mais une résistance à l'immunosuppression UV-induite à l'origine d'une hypersensibilité retardée à un antigène inconnu est évoquée.

Le traitement repose en première intention sur la prévention. L'exposition solaire programmée est la mesure la plus simple associée à l'utilisation d'un produit de protection solaire (PPS) de coefficient très élevé (50+). Dans les formes sévères, un traitement préventif systémique est nécessaire : celui-ci est débuté avant le départ en région ensoleillée (1 semaine) et poursuivi en association aux PPS pendant la durée du séjour. Les caroténoïdes, très utilisés

en pratique, sont modérément efficaces. Les antipaludéens de synthèse réduisent l'importance et la durée de la poussée mais ne préviennent pas l'apparition de l'éruption. La PUVA et la photothérapie UVB TL01 sont efficaces mais ne sont prescrites qu'en dernière intention.

2. Lucite polymorphe

Cette affection peut survenir à tout âge sans prédominance de sexe. Elle débute de manière caractéristique au printemps après une faible exposition solaire par beau temps ou ciel couvert. La durée d'exposition varie de ¼ d'heure à quelques heures avec un délai d'apparition retardé des lésions en 24 heures environ. L'éruption va récidiver lors de chaque exposition pendant tout l'été. Toutes les zones découvertes peuvent être atteintes, en particulier le visage et la nuque (région rétro-auriculaire). L'aspect des lésions est variable d'un sujet à l'autre mais il est monomorphe chez un même sujet. Les papules et les vésicules sont les lésions les souvent observées mais de grandes plaques en pseudo-cocardes peuvent se rencontrer. L'éruption s'accompagne d'un prurit sévère.

La maladie est chronique, récidivant tous les ans au printemps et en été pendant plusieurs années avec une tendance à l'aggravation. L'exploration photobiologique est nécessaire au diagnostic avec la reproduction des lésions par phototest polychromatique (spectre solaire). Il n'est pas formellement établi que la lucite polymorphe soit d'un mécanisme physiopathologique différent de celui de la LEB. Il serait donc plus pertinent aujourd'hui de considérer que la LEB est la forme bénigne au sein du spectre de la *polymorphous light eruption*. Par opposition, la lucite polymorphe correspondrait à la forme sévère de ce spectre [9].

Le traitement préventif par une photoprotection externe est nécessaire mais insuffisant. Les antipaludéens de synthèse réduisent l'intensité de l'éruption

Mises au point interactives – Peau et environnement

et le prurit. Ils peuvent être prescrits dès le printemps jusqu'à l'automne. La photothérapie (UVB TL01 ou PUVA) est la méthode la plus efficace mais elle nécessite un traitement d'entretien.

3. Urticaire solaire

L'urticaire solaire (US) est une variété rare d'urticaire physique déclenchée par la lumière. Elle survient le plus souvent chez l'adulte jeune de sexe féminin. Le diagnostic est de règle facile à l'interrogatoire : les plaques d'urticaire surviennent en moins de 30 minutes après une exposition sur les zones habituellement couvertes (tronc, face antérieure des avant-bras) contrastant avec une tolérance des zones découvertes (visage, dos des mains). Les symptômes disparaissent à l'ombre en quelques heures. Lorsque l'exposition est intense les lésions sont profuses et parfois associées à des signes généraux (céphalées, vertiges, malaise). L'évolution est chronique avec récurrence chaque été et peut durer plus de 20 ans. Le diagnostic est confirmé par phototest (le plus souvent dans le spectre UVA et la lumière visible) en reproduisant les lésions d'urticaire en quelques minutes.

L'urticaire solaire est due à un mécanisme d'hypersensibilité de type I véhiculé par les IgE dirigées contre un photoallergène non connu. Les antihistaminiques H1 demeurent le traitement de première intention associé à des mesures de photoprotection. Pour les formes résistantes, l'acquisition d'une tolérance est possible par photothérapie, immunoglobulines intraveineuses, omalizumab ou alpha-MSH [10].

4. Dermatite actinique chronique

La dermatite actinique chronique (DAC) touche principalement les hommes après 50 ans. La pratique du jardinage et des loisirs extérieurs est souvent rapportée. L'aspect est tout d'abord celui de plaques eczématiformes qui, au fil des poussées pour des expositions solaires

minimes, deviennent infiltrées et fissuraires, associées à un prurit féroce. L'éruption prédomine au visage, sur la nuque et le dos des mains, puis s'étend progressivement sur les zones couvertes et peut réaliser au maximum un tableau d'érythrodermie.

L'évolution est chronique avec persistance des lésions toute l'année. Au stade avancé, il est retrouvé à la biopsie cutanée un infiltrat dermique avec un épidermotropisme composé de lymphocytes mimant un lymphome cutané T. L'exploration photobiologique est un examen essentiel au diagnostic. La dose érythémateuse minimale est effondrée avec un phototest positif. Les *photopatch tests* et les *patch tests* sont habituellement positifs à un ou plusieurs allergènes, notamment pour les végétaux et les parfums.

Le traitement est difficile. Il repose sur la photoprotection systémique. La PUVA a démontré son efficacité si elle est débütée à dose progressive, seule ou associée à une corticothérapie locale ou générale. Les immunosuppresseurs par voie générale (azathioprine, ciclosporine, mycophénolate mofétil) ou topique (tacrolimus) peuvent être efficaces. Récemment, un cas a été rapporté traité avec succès par tofacitinib [11].

5. Hydroa vacciniforme

L'hydroa vacciniforme (HV) est une affection rare débutant dans l'enfance, avant l'âge de 10 ans. Les symptômes sont caractéristiques. Après une exposition importante l'été, une éruption vésiculeuse se développe en moins de 24 heures sur le visage (pommettes, arête du nez et pavillon des oreilles), les avant-bras et le dos des mains, parfois associée à une sensation de brûlure ou à une fébricule. Ces vésicules évoluent vers une ombilication puis deviennent confluentes et croûteuses. Elles évoluent en quelques semaines pour laisser des cicatrices varioliformes. Les poussées vont devenir moins importantes l'été et

disparaissent à la puberté dans la majorité des cas. Un suivi au long cours est nécessaire car la survenue de lymphome NK/T est possible et retrouvée le plus souvent chez les malades asiatiques ou d'Amérique du Sud [12].

La pathogénie est inconnue. La présence du virus Epstein-Barr a été identifiée au sein des lésions cutanées mais son rôle reste à préciser [13]. Le traitement repose sur l'utilisation de produits de protection solaire à coefficient élevé associés à l'utilisation de vêtements couvrants durant toute la période ensoleillée (printemps et été). Une photothérapie prophylactique est à préconiser en cas d'échec des mesures de photoprotection externe.

6. Prurigo actinique

Le prurigo actinique regroupe deux affections décrites, l'une chez les Amérindiens et l'autre, plus rare, chez les Caucasiens en raison de similitudes cliniques et d'une corrélation très significative au groupe HLA DRB1*0407 [14-16]. Il atteint plus fréquemment les filles et débute vers l'âge de 10 ans. Les poussées surviennent en été et sont faites de lésions prurigineuses à type de prurigo situées sur le visage, le cou et le dos des mains principalement. Elles peuvent même concerner les parties couvertes par les vêtements et persister l'hiver. Une dermatite atopique est parfois associée. La corticothérapie locale est prescrite pour traiter les poussées. De bons résultats peuvent être obtenus par photothérapie UVBTL01 mais le traitement le plus efficace est le thalidomide et certains pensent que la réponse à cette molécule pourrait être un marqueur diagnostique [15].

BIBLIOGRAPHIE

1. AVENEL-AUDRAN M. Photosensibilisations exogènes. In Photodermatologie. Société Française de Photodermatologie. *John Libbey Eurotext*, 2018 (3^e édition):69-82.
2. AVENEL-AUDRAN M, DUTARTRE H, GOOSSENS A *et al.* Octocrylene, an emerging allergen. *Arch Dermatol*, 2010;146:753-757.

3. BIBAS N, SARTOR V, BULAI LIVIDEANU C *et al.* Contact photoallergy to isothipendyl chlorhydrate. *Dermatology*, 2012;224:289-291.
4. SCHMUTZ JL. Eczéma photo-aggravé à la méthylisothiazolinone. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:78-79.
5. AERTS O, GOOSSENS A, MARGUERY MC *et al.* Photoaggravated allergic contact dermatitis and transient photosensitivity caused by methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*, 2018;78:241-245.
6. GELOT P, DUTARTRE H, KHAMMARI A *et al.* Vemurafenib: an unusual UVA-induced photosensitivity. *Exp Dermatol*, 2013;22:297-298.
7. DROITCOURT C, ADAMSKI H, POLAT A *et al.* Pirfenidone photosensitization in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Br J Dermatol*, 2018;178:e222-e223.
8. ADAMSKI H. Lucites idiopathiques. In *Photodermatologie*. Société Française de Photodermatologie. *John Libbey Eurotext*, 2018 (3^e édition):93-106.
9. HAWK J. Benign summer light eruption and polymorphic light eruption: genetic and functional studies suggest that a revised nomenclature is required. *J Cosmet Dermatol*, 2004;3:173-175.
10. ADAMSKI H, VIGUIER M. L'urticaire solaire. *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139:324-328.
11. VESELY MD, IMAEDA S, KING BA. Tofacitinib citrate for the treatment of refractory, severe chronic actinic dermatitis. *JAAD Case Rep*, 2016;3:4-6.
12. IWATSUKI K, SATOH M, YAMAMOTO T *et al.* Pathogenic link between hydroa vacciniforme and Epstein-Barr-associated hematologic disorders. *Arch Dermatol*, 2006;142:585-587.
13. VERNEUIL L, GOUARIN S, COMOZ F *et al.* Epstein-Barr virus involvement in the pathogenesis of hydroa vacciniforme: an assessment of seven adult patients with long-term follow-up. *Br J Dermatol*, 2010;163:174-182.
14. BATARD ML, BONNEVALE A, SEGARD M *et al.* Caucasian actinic prurigo: 8 cases observed in France. *Br J Dermatol*, 2001;144:194-195.
15. SUAREZ A, VALBUENA MC, REY M *et al.* Association of HLA subtype DRB1*0407 in Colombian patients with actinic prurigo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2006;22:55-58.
16. MACFARLANE L, HAWKEY S, NAASAN H *et al.* Characteristics of actinic prurigo in Scotland: 24 cases seen between 2001 and 2015. *Br J Dermatol*, 2016;17:1411-1414.

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

En 2019, les 15^{es} JIRD changent de lieu



Rendez-vous les 3 et 4 octobre au Palais des Congrès de Bordeaux



Mises au point interactives – Peau et environnement

Les perturbateurs endocriniens et leurs conséquences



P. BARTAIRE
Pédiatre endocrinologue, Cabinet BLM,
LAMBERSART.

Les perturbateurs endocriniens environnementaux, un sujet d'actualité

Les publications scientifiques sont de plus en plus nombreuses et précises, les communications médiatiques et les applications pour smartphone se multiplient. L'inquiétude chez nos patients commence à s'exprimer en consultation, en particulier lorsqu'une maladie chronique apparaît chez l'un d'eux. Cependant, le monde médical est insuffisamment formé et informé, c'est en tout cas ce qui ressort des conclusions de l'évaluation de la première stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE).

Cette communication reprend les données générales connues sur les perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) et le point de vue d'un pédiatre endocrinologue sur l'impact des perturbateurs endocriniens.

Définitions des PEE et modalités d'action

1. Définition des PEE : 1^{re} définition scientifique dès 1991

Dès les années 1980, des études sur l'animal ont été menées pour étudier la toxicité endocrinienne de certaines substances chimiques comme les phtalates [1, 2]. En 1991, la réunion scientifique de Wingspread (Wisconsin, États-Unis) a défini l'existence de nombreux composés libérés dans l'environnement par les activités humaines, capables de dérégler le système endocrinien des animaux et de l'homme [3].

2. Principes de toxicité spécifiques aux PEE : définitions toujours en cours...

Tous les scientifiques s'accordent sur cette première définition établie dans les années 1990 mais il reste à **créer une nou-**

velle catégorie de toxiques pour la santé et à développer de nouveaux modèles de recherche [4]. En effet, l'action des PEE ne correspond à aucun autre type de toxique connu jusqu'à maintenant et, sur ce point, les instances scientifiques, politiques et législatives se battent encore.

De nouveaux principes de recherche ont été établis [5]. Vous en trouverez un résumé en français dans le **tableau I**.

3. Les PEE sont ubiquitaires

Ils se retrouvent aussi bien dans des conservateurs alimentaires, des durcisseurs, des retardateurs de flamme, des isolants électriques, des pesticides, des émoullissants ou des médicaments d'usage courant. Ils peuvent agir à très faible dose, s'accumulent dans l'organisme tout au long de la vie (dans les graisses car la plupart sont lipophiles) et leurs effets se combinent entre eux (effet cocktail).

Effets ligand + récepteur (R) =

Dépend de l'affinité du ligand

Notion de compétitivité entre ligands

Dépend de la dose mais effets non linéaires : dose faible activatrice, dose forte inhibitrice par exemple

L'activité ligand + R évolue en fonction des phases de développement, de la production du R et de son activité

- Les PEE (hormonomimétiques) sont des ligands imparfaits donc les effets/fixation sur les récepteurs ne sont pas exactement ceux des hormones naturelles.
- Leur action peut se faire à différents niveaux puisque les hormones ont souvent des récepteurs dans des tissus différents avec des actions différentes (ex. : testostérone : action directe des récepteurs du tractus génital, action indirecte sur le cerveau après aromatisation 5 α réductase).
- En recherche : on dose souvent les métabolites ou les hormones naturelles mais pas la bioactivité récepteur + ligand.
- Exposition tout au long de la vie à un cocktail de PEE, effets cumulatifs ou potentialisateurs sur les récepteurs (ex. : bisphénol A et estrogènes naturels).
- Exemple étonnant : les polychlorobiphényles diminuent le taux de FT4 circulants sans augmenter la TSH.

Tableau I : Principes fondamentaux des PEE (d'après [5]).

Les PEE peuvent bloquer ou activer différents récepteurs hormonaux et ont des cinétiques d'action parfois très différentes de celles des hormones naturelles.

■ Effets connus sur la santé

Les effets connus des PEE sont multiples (malformations génitales du garçon, obésité, cancers du sein et du testicule, infertilité masculine et féminine, atteintes de la fonction intestinale) [6-8]. **Notre corps n'est pas une barrière imperméable, nous pouvons être contaminés par voie respiratoire, digestive ou cutanée. Le fœtus peut être contaminé pendant la grossesse.**

Les PEE peuvent agir sur tous les axes hormonaux : thyroïdien, gonadique, surrénalien, hypophysaire... mais ils interagissent également avec le métabolisme de la cellule adipeuse et de l'insuline ou encore avec le développement de la glande mammaire.

En voici deux exemples importants et bien documentés :

1. Activité estrogénique et PEE

Rappel sur l'action des estrogènes : la biosynthèse des estrogènes a lieu dans l'ovaire, le placenta, le foie, la peau, le tissu adipeux et le cerveau.

• Quels sont les PEE à activité estrogénique ?

Estrogènes naturels (phytoestrogènes), estrogènes utilisés comme médicaments (CO, THS), xénoestrogènes retrouvés dans de nombreux polluants (phtalates, bisphénol, pesticides, retardateurs de flamme...) peuvent entraîner des perturbations de type "estrogénique de notre système hormonal".

Il en existe plusieurs exemples en pédiatrie :

– nombreuses études sur les effets des PEE sur le développement des voies génitales masculines et féminines [9] ;

– augmentation des cas de puberté précoce et d'un âge plus précoce de thélarche chez les filles (poussée mammaire) ; le lien entre puberté précoce et PEE est fortement suspecté [10-14].

L'étude de l'activité estrogénique chez l'enfant est complexe en pratique qu'il s'agisse d'estrogènes naturels ou de xénoestrogènes [15].

2. Tissu adipeux et PEE : une interaction privilégiée

En cas d'obésité, on constate une augmentation du risque relatif de gynécomastie, de cancer hormono-dépendant, de poussée mammaire précoce de la petite fille, de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), d'infertilité, d'anomalies thyroïdiennes... Quels en sont les mécanismes ? Le tissu adipeux est une zone de régulation de l'activité de l'insuline et de sécrétion des estrogènes endogènes. C'est aussi un lieu de stockage des PEE qui sont en général lipophiles. Le tissu adipeux relargue

ces PEE tout au long de la vie, y compris de la mère au fœtus.

Les PEE jouent probablement un rôle dans l'apparition de l'obésité et des maladies métaboliques [16-18]. Des études récentes montrent les interactions entre phtalates et organochlorés avec la cellule adipeuse (**fig. 1**) [19, 20]. Syndrome métabolique, SOPK et hyperandrogénie (acné, hirsutisme) pourraient avoir des clés physiopathologiques communes : surcharge pondérale et excès de tissu adipeux, consommation excessive de sucre et exposition aux PEE.

■ Législation, décisions politiques

Nombreux sont les décideurs politiques à l'échelle nationale ou européenne qui peuvent intervenir dans la commercialisation des produits contenant des PEE. Les différents groupes de pression s'affrontent sur ce sujet depuis plus de 20 ans.

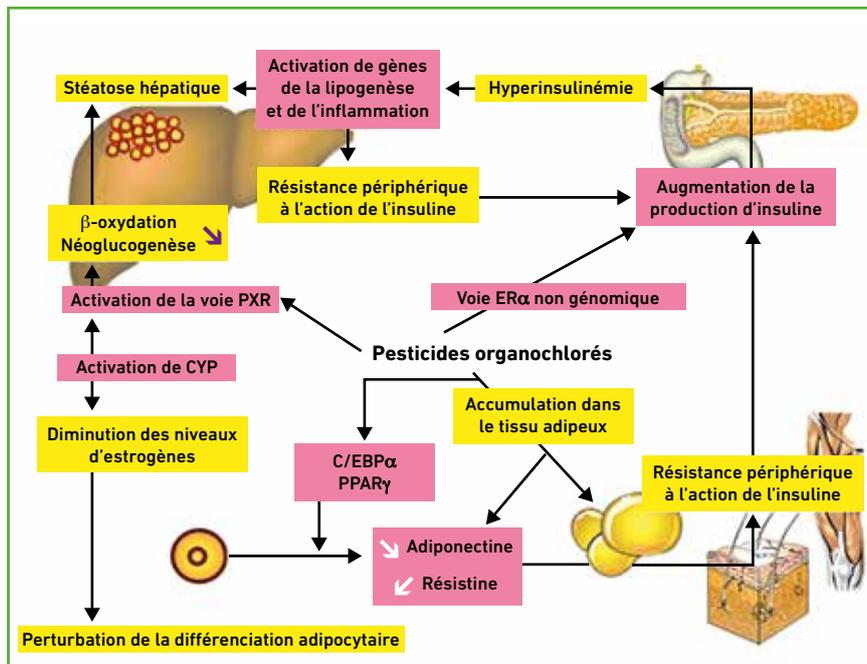


Fig. 1 : Schéma des différentes hypothèses mécanistiques pouvant expliquer le lien entre exposition aux organochlorés et développement d'un syndrome métabolique ou d'un diabète de type 2. Différenciation adipocytaire et sa production de cytokines/adipokines sont perturbées par des doses assez élevées d'organochlorés (OC) (DDT, aldrine, endrine, dieldrine) [19, 20].

Mises au point interactives – Peau et environnement

Les principes de toxicité des PEE ne correspondent pas aux notions anciennes liées aux autres catégories de toxiques [5] : en ce qui concerne les PEE, la notion de seuil de toxicité est obsolète et de nouveaux principes d'étude et de recherche doivent être utilisés. Or, les agences européennes persistent à vouloir utiliser des seuils de toxicité, ce qui n'est pas adapté aux PEE et ralentit leur interdiction complète.

En France, les décideurs ont beaucoup mieux pris la mesure des enjeux de santé publique liés aux PEE et aux nouveaux défis pour les scientifiques qui souhaitent en analyser les effets, totalement différents de ceux des autres toxiques connus. En 2014, le ministère de l'Écologie a mis en place "la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens" (SNPE) [21]. L'étude nationale de cohorte ELFE évalue la contamination des femmes enceintes et bébés français nés en 2011 [22].

Une nouvelle Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE2) devrait être publiée fin 2018-début 2019 afin de renforcer les mesures d'interdiction des PEE, les programmes de recherche scientifique et de surveillance des populations et la formation des acteurs de la santé et de l'industrie.

Questions pour le dermatologue

Les PEE sont ubiquitaires : ils se trouvent dans notre alimentation (contenu et contenant), dans l'air intérieur de nos maisons et de nos voitures, mais également dans les cosmétiques (contenu et contenant). Les huiles essentielles sont également suspectées d'avoir un possible effet PEE [23-24].

La réglementation PEE pour les cosmétiques et leur emballage n'est pas encore établie mais le choix des traitements dermatologiques, crèmes solaires, soins d'hygiène ou de beauté devrait tenir compte de ces nouvelles données.

Il existe actuellement suffisamment d'éléments scientifiques pour ne plus retarder la mise en œuvre du principe de précaution et voici ce que l'on pourrait proposer au médecin désorienté par les questionnements des patients :

- le médecin s'informe lui-même régulièrement des nouvelles données scientifiques au sujet des PEE. De plus en plus de formations sur le sujet sont proposées (DPC, ateliers, revues scientifiques, Réseau Environnement Santé...);
- le médecin informe les patients sur la responsabilité très probable de facteurs environnementaux dans de nombreuses maladies. La prévention ne doit pas concerner uniquement la femme enceinte ou le jeune enfant;
- il faut toujours penser à rechercher avant tout une cause organique (comme dans la puberté précoce par exemple) avant d'incriminer des facteurs environnementaux;
- on peut dès à présent aider les familles à élaborer des stratégies pour limiter l'exposition aux différentes sources de PEE tout au long de la vie et limiter la prise de poids en raison du rôle probable du tissu adipeux dans la potentialisation des effets des PEE.

BIBLIOGRAPHIE

1. GRAY TJ, ROWLAND IR, FOSTER PM *et al.* Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol Lett*, 1982;11:141-147.
2. FOSTER PM, THOMAS LV, COOK MW *et al.* Effect of DI-n-pentyl phthalate treatment on testicular steroidogenic enzymes and cytochrome P-450 in the rat. *Toxicol Lett*, 1983;15:265-271.
3. SKAKKEBAEK NE, RAJPERT-DE MEYTS E, MAIN KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 2001;16:972-978.
4. HOTCHKISS AK, RIDER CV, BLYSTONE CR *et al.* Fifteen years after "Wingspread"-environmental endocrine disruptors and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicol SCI*, 2008;105:235-259.
5. ZOELLER RT, BROWN TR, DOAN LL *et al.* Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*, 2012;153:4097-4110.
6. DE COSTER S, VAN LAREBEKE N. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health*, 2012;2012:713696.
7. SLAMA R, BOURGUIGNON JP, DEMENEIX B *et al.* Scientific Issues Relevant to Setting Regulatory Criteria to Identify Endocrine Disrupting Substances in the European Union. *Environ Health Perspect*, 2016;124:1497-1503.
8. TRASANDE L, ZOELLER RT, HASS U *et al.* Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis. *Andrology*, 2016;4:565-572.
9. COSTA EM, SPRITZER PM, HOHL A *et al.* Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014;58:153-161.
10. COLÓN I, CARO D, BOURDONY CJ *et al.* Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*, 2000;108:895-900.
11. VASILIU O, MUTTINENI J, KARMAUSS W. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Human Reproduction* (Oxford, England), 2004;19:1506-1512.
12. KRSTEVSKA-KONSTANTINOVA M, CHARLIER C, CRAEN M *et al.* Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod*, 2001;16:1020-106.
13. DURMAZ E, AŞCI A, ERKEKOĞLU P *et al.* Urinary Bisphenol A levels in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2014;6:16-21.
14. PARIS F, GASPARI L, SERVANT N *et al.* Increased serum estrogenic bioactivity in girls with premature thelarche: a marker of environmental pollutant exposure? *Gynecol Endocrinol*, 2013;29:788-792.
15. AKSGLAED L, JUUL A, LEFFERS H *et al.* The sensitivity of the child to sex steroids: possible impact of exogenous estrogens. *Hum Reprod Update*, 2006;12:341-349.
16. HENRIKSEN GL, KETCHUM NS, MICHALEK JE *et al.* Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand. *Epidemiology*, 1997;8:252-258.
17. KERN PA, SAID S, JACKSON WG *et al.* Insulin sensitivity following agent orange exposure in Vietnam veterans

- with high blood levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004;89:4665-4672.
18. FUJIYOSHI PT, MICHALEK JE, MATSUMURA F. Molecular epidemiologic evidence for diabetogenic effects of dioxin exposure in U.S. Air force veterans of the Vietnam war. *Environ Health Perspect*, 2006;114:16771-683.
 19. MORENO-ALIAGA MJ, MATSUMURA F. Endrin inhibits adipocyte differentiation by selectively altering expression pattern of CCAAT/enhancer binding protein-alpha in 3T3-L1 cells. *Molecular pharmacology*, 1999;56:91-101.
 20. HOWELL G, MANGUM L. Exposure to bioaccumulative organochlorine compounds alters adipogenesis, fatty acid uptake, and adipokine production in NIH3T3-L1 cells. *Toxicol In vitro*, 2011;25:394-402.
 21. Texte complet on line: http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/2014-04-29_Strategie_Nationale_Perturbateurs_Endocriniens.pdf
 22. DEREUMEAUX C, SAOUDI A, PECHEUX M *et al*. Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environ Int*, 2016;97:56-67.
 23. HOWES MJ, HOUGHTON PJ, BARLOW DJ *et al*. Assessment of estrogenic activity in some common essential oil constituents. *J Pharm Pharmacol*, 2002; 54:1521-1528.
 24. HENLEY DV, LIPSON N, KORACH KS *et al*. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med*, 2007;356:479-485.

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

Le **nouveau portail** de Performances Médicales | www.performances-medicales.com |



Un accès à **nos 8 sites** de spécialités à partir
d'une seule et même inscription.

I Questions flash – Peau et environnement

Dermatoses marines et aquatiques

L. MISERY

Service de Dermatologie, CHU de BREST.

La dermatologie maritime s'intéresse à tous les effets néfastes liés à l'environnement marin (eau, animaux, plantes, UV, pollution, loisirs, activités professionnelles...). Nous ne nous intéresserons ici qu'aux dermatoses aquatiques et à certaines dermatoses dues à la faune marine.

Les dermatoses aquatiques sont dues au contact avec l'eau. Les mécanismes restent obscurs. Le prurit aquagénique est très fréquent. S'il est souvent banal, il faut aussi rechercher un syndrome myéloprolifératif sous-jacent. L'aquadynie en est une complication rare. L'urticaire aquagénique fait partie des urticaires inductibles. La kératodermie palmoplantaire aquagénique est souvent idiopathique mais peut être associée à la mucoviscidose.

Les lésions cutanées dues à la faune marine, surtout tropicale mais aussi européenne, sont multiples. Il s'agit essentiellement de lésions par piqûres (oursins, raies, vives, rascasses), morsures (congres, murènes) ou contact (méduses, physalies, cuboméduses, anémones de mer). Nous ne prendrons que 3 exemples fréquemment rencontrés en France.

>>> Enfouies dans les sables de l'océan Atlantique, **les vives** sont équipées d'un dard libérant un venin à l'origine d'une douleur vive. On peut le neutraliser car il est labile au-dessus de 50 °C mais il faut surtout prendre des antalgiques.

>>> **Les oursins** sont rarement venimeux en Europe mais leurs aiguilles se cassent dans la peau, ce qui est à l'origine d'une douleur puis de granulomes à corps étrangers. Il faut donc désinfecter et tenter de les enlever à la pince, un corps gras facilitant leur expulsion.

>>> **Les méduses** et les autres cnidaires cités plus haut sont à l'origine d'une urticaire très inflammatoire, toxique et non allergique, évoluant vers une inflammation durable. Il faut rincer avec de l'eau de mer, voire avec du sable, mais surtout pas avec de l'eau douce, qui ferait éclater les cnidocytes lesquels libéreraient ainsi le venin.

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

Risques dermatologiques liés aux tatouages

N. KLUGER

Department of Dermatology, Helsinki University Central Hospital, HELSINKI (Finlande). Consultation "tatouages", Service de Dermatologie, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, PARIS.

Le tatouage est défini par l'introduction de pigments ou de colorants exogènes dans le derme afin d'obtenir un dessin permanent de la peau. La fréquence des complications cutanées sur tatouage est mal connue. Avec l'augmentation de la prévalence du tatouage dans la population générale (17 % actuellement en France), on peut s'attendre à une hausse du nombre de consultations pour ce motif (**tableau I**).

Les complications aiguës, immédiates ou durant la phase de cicatrisation du tatouage, comprennent une réaction inflammatoire constante au site tatoué, d'une durée allant de quelques heures à quelques jours. Les saignements sont habituellement légers et transitoires et les hématomes rares. Un eczéma de contact à un topique cicatrisant est à évoquer en cas d'éruption aiguë vésiculeuse prurigineuse au site d'application du produit. Une diffusion de la couleur ("**tattoo blowout**") dans l'hypoderme peut être observée en cas de tatouage sur des zones de peau claire et fine. Enfin,

des adénopathies localisées transitoires peuvent être palpables.

Les complications infectieuses sont liées à l'introduction de germes durant la séance ou la phase de cicatrisation. Elles comprennent surtout les surinfections bactériennes superficielles (impétigo, abcès, folliculite, furonculose, ecthyma). Les infections profondes (érysipèle, gangrène) et celles d'évolution fatale (avec septicémie) sont exceptionnelles. Des cas de mycobactériose environnementale (*mycobacterium chelonæ*, *fortuitum*, etc.) ont été rapportés par utilisation d'eau du robinet pour diluer l'encre ou, plus rarement, en cas de contamination du flacon d'encre. Plus rarement ont été décrits des cas d'efflorescence de verrues vulgaires et de *molluscum contagiosum* sur tatouage.

Les réactions d'hypersensibilité aux encres de tatouage ("allergie à une couleur") restent actuellement le principal motif de consultation. Elles surviennent dans des délais variables allant de quasi-immédiatement après la séance (le tatouage ne cicatrise pas correctement) à des semaines/mois voire des années après une période de "quiescence". L'aspect clinique est celui de papules ou de nodules infiltrés à la palpation et souvent prurigineux, parfois douloureux, parfois avec photoaggravation/photo-déclenchement des lésions. Le prurit invalidant est souvent le motif de consultation. Le rouge, le rose et le violet restent les plus pourvoyeurs de ces réactions allergiques. Les *patch tests* ne sont pas utiles en raison de résultats discordants. Les réactions persistent pendant des mois ou des années. Une résolution spontanée est possible mais dans un délai impossible à déterminer pour le patient.

Le traitement est habituellement difficile. On commence par des traitements locaux type dermocorticoïdes de très forte activité ou des infiltrations locales de corticoïdes pendant plusieurs mois ou encore du tacrolimus topique hors AMM. En dernier recours, l'exérèse

Infections cutanées
<ul style="list-style-type: none"> ● Infections à germes pyogéniques Folliculite, abcès, furonculose, érysipèle, fasciite nécrosante, gangrène ● Infections à germes atypiques Mycobactériose atypique, tuberculose cutanée, lèpre, syphilis (historique), tétanos ● Infections virales Verrues, <i>molluscum contagiosum</i>, herpès ● Infections mycosiques et parasitaires Dermatophyties, leishmaniose...
Infections systémiques
Hépatite C HIV Germes inhabituels en cas d'immunosuppression (<i>vibrio vulnificus</i> ...) Endocardite bactérienne Septicémie
Réactions d'hypersensibilité à une couleur
Réaction eczématiforme, lympho-histiocytaire, lichénoïde, granulomateuse à corps étrangers, pseudo-lymphome
Tumeurs cutanées
<ul style="list-style-type: none"> ● Tumeurs malignes Mélanome, carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde,... ● Tumeurs à malignité intermédiaire/réactionnelle Hyperplasie pseudo-carcinomateuse, kératoacanthome ● Tumeurs bénignes Kératoses séborrhéiques, histiocytofibromes...
Dermatoses chroniques (phénomène de Koebner)
Psoriasis, lichen plan, vitiligo, lupus cutané...
Adénopathies de drainage
Palpables de façon transitoire après tatouage ou chroniques Ganglions noirs macroscopiquement
Perturbations de l'imagerie et difficultés médicales
Examen en dermatoscopie difficile sur tatouage Artéfacts radiologiques Picotements/fourmillements voire brûlure sur tatouage durant une IRM Fausse positivité au PET-scanner Pseudo-calcifications axillaires sur mammographie Brûlures par épilation laser sur tatouage Dysfonction des <i>smartwatches</i>
Déception, regrets
Tatouage impulsif Tatouage non désiré ou ne répondant pas aux attentes du client

Tableau I : Complications possibles après tatouage et maquillage permanent (liste non exhaustive).

chirurgicale du tatouage *in toto* ou la destruction par laser CO₂ ou Nd:YAG peut être proposée.

Parmi les tumeurs, seul le kératoacanthome (unique ou éruptif) est actuellement associé au tatouage. Il peut être unique ou multiple éruptif. Son traitement est l'exérèse chirurgicale. Les pigments des tatouages peuvent migrer

dans les ganglions lymphatiques régionaux qu'ils colorent en noir, pouvant faire poser à tort le diagnostic de métastase ganglionnaire de mélanome. La présence d'un tatouage doit toujours être mentionnée en cas d'analyse de biopsie ou de curage ganglionnaire. La survenue de dermatoses chroniques au site de tatouage peut être comparée à un phénomène de Koebner.

Les techniques d'imagerie peuvent aussi poser des problèmes. Artéfacts, distorsions d'images et exceptionnels cas de picotements, voire de brûlures, ont été observés lors d'IRM en raison de la présence de sels métalliques dans le derme. Des fixations faussement "suspectes" ganglionnaires au PET-scanner ont également été rapportées chez certains patients, incitant à des biopsies ganglionnaires montrant des ganglions tatoués. L'épilation laser sur un tatouage est impossible en raison du risque de brûlures. La principale complication d'un tatouage reste avant tout le regret et un tatouage inesthétique.

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

Risques liés aux écrans d'ordinateur et appareils connectés

N. KLUGER

Department of Dermatology, Helsinki University Central Hospital, HELSINKI (Finlande).
Consultation "tatouages", Service de Dermatologie, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, PARIS.

■ Téléphonie mobile

Les pathologies d'hypersollicitation par abus de "SMS" et autres "textos" ont été rapportées. Une étude réalisée auprès de 320 lycéens sud-africains a montré que près de 52,2 % d'entre eux se plaignaient d'au moins un symptôme de type troubles musculo-squelettiques (douleur ou picotement de la nuque, des mains ou du dos). 39 % rapportaient également des phlyctènes des doigts après avoir écrit des messages (*cellphone thumb*). Le "*BlackBerry® thumb*" est une autre variété de pathologie d'hypersollicitation. Le tableau clinique reste proche avec douleur des pouces, voire des autres doigts et des poignets.

■ Questions flash – Peau et environnement

Les eczémas de contact au nickel et plus rarement au chrome du téléphone portable (éruption du visage principalement) ont disparu avec l'apparition des smartphones. Cependant, encore assez récemment, la partie postérieure de l'iPhone 5 et de certains iPads pouvait contenir et libérer du nickel.

■ Ordinateurs

Un certain nombre de dermatoses a été rapporté en lien avec l'utilisation d'ordinateurs. On distingue :

- les dermatoses de friction par frottement de la main sur le clavier ou la souris (*mouse callus*, *mouse fingers*, *computer palms...*);
- les dermatoses de contact liées à l'exposition à certains composés chimiques présents sur les accessoires;
- la dermatite des chaufferettes (*erythema ab igne*) liée à la pose d'un ordinateur portable sur les cuisses;
- une dermatose faciale liée à l'exposition chronique à l'écran d'ordinateur ("*screen dermatitis*"). Cette dernière entité a quelque peu disparu et semble liée à la peau sensible des utilisateurs.

■ Jeux vidéo

Les troubles musculo-squelettiques liés à l'utilisation des jeux vidéo (JV) sont connus depuis les années 1990. Des entités dermatologiques liées à la pratique intensive des JV ont été rapportées. La cause peut être ignorée par méconnaissance. Sous diverses dénominations (*PlayStation thumb*, *PlayStation fingertip* et *PlayStation purpura*) a été décrite une même entité affectant les doigts de jeunes joueurs passant un temps excessif à jouer aux JV. Ces enfants ou adolescents peuvent présenter des douleurs du pouce, des phlyctènes avec desquamation secondaire, des hyperkératoses, des onycholyses, des hémorragies ponctuelles du pouce, mais surtout une pigmentation acrale d'un ou plusieurs doigts liée à l'utilisation intensive, répétitive

et prolongée de la manette de jeu d'origine hématique aux pouces, à la pulpe des doigts et aux faces latérales tenant la manette.

Par ailleurs, des cas isolés de coussinets des phalanges de l'index et d'ulcération palmaire par pression excessive sur une manette ont été observés, toujours en relation avec le frottement itératif et répété avec une manette de jeu.

Enfin, d'autres curiosités comprennent :
 – l'hidradénite eccrine palmaire bilatérale idiopathique, possiblement liée à la transpiration et à la préhension appuyée sur la manette lors du jeu;
 – l'eczéma de contact à la manette de jeu;
 – l'ulcération de la lèvre inférieure par tic de mordillement lors du jeu;
 – des cernes par manque de sommeil;
 – enfin, des cas de phlébite et d'embolie ont été décrits après des durées prolongées de jeu en position assise ou allongée.

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

Coup de chaud sur la peau

C. LEPELLETIER

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Lorsque la peau est soumise à une source de chaleur localisée ou diffuse, deux principaux mécanismes de thermorégulation se mettent en place via l'activation du système parasympathique :

- la sudation, qui permet une perte de chaleur par évaporation, radiation, conduction et convection de l'eau;
- la vasodilatation, qui intéresse principalement les plexus veineux.

Trois dermatoses directement liées à la chaleur seront détaillées : la miliaire

sudorale, la dermite des chaufferettes et l'urticaire à la chaleur.

D'autres dermatoses sont classiquement aggravées par la chaleur, telles que les dermatoses acantholytiques (maladie de Grover, maladie de Darier) ou la dyshidrose. Les mécanismes expliquant cette aggravation restent mal identifiés.

■ La miliaire sudorale

Elle est secondaire à l'obstruction des glandes sudorales et survient classiquement lors de poussées fébriles ou au cours d'un séjour dans une atmosphère chaude et humide. En fonction du niveau de profondeur de l'obstruction du canal sudoral, on distingue 3 types de miliaire : cristalline, rouge et profonde [1, 2].

>>> La miliaire cristalline

Des vésicules de 1 à 2 mm ("gouttes d'eau posées sur la peau") apparaissent de façon brutale et très transitoire. Non prurigineuses, elles siègent avec prédilection sur le thorax et l'abdomen. Le niveau d'obstruction est alors très superficiel (abouchement du canal sudoral à la peau, ou *acrosyringium*), responsable d'une vésicule intra- ou sous-cornée. La résolution est spontanée en quelques heures.

>>> La miliaire rouge

La miliaire rouge ("bourbouille"), dont la miliaire pustuleuse est un variant, se caractérise par de petites papulo-vésicules ou papulopustules rouge vif, extrêmement prurigineuses, siégeant sur la partie supérieure du tronc. Elle est liée à la rupture du canal sudoral dans la couche muqueuse de l'épiderme, entraînant une rétention sudorale intra-épidermique responsable d'une réaction inflammatoire locale importante. L'évolution est habituellement plus longue, en quelques jours, avec une desquamation puis une hypohydrose transitoire. Une évolution plus prolongée (2 à

3 semaines) a parfois été rapportée. Le traitement repose avant tout sur l'éviction de la chaleur et de la macération.

>>> La miliaire profonde

Elle reste exceptionnelle. Les signes cutanés sont très fugaces (moins d'une heure), habituellement à type de petites papules blanchâtres ou couleur peau normale ("chair de poule"), siégeant sur le tronc et parfois les extrémités, et associées localement à une anhidrose. La miliaire profonde peut parfois s'accompagner d'une hyperhidrose compensatrice faciale ou axillaire. Les signes généraux sont en revanche plus marqués : sensation de malaise général, nausées, parfois syncope. Cette forme est décrite comme secondaire à la rupture du canal sudoral au niveau de la zone de jonction dermohypodermique. On préconise classiquement après l'épisode une éviction prolongée (plusieurs mois) de la chaleur.

La miliaire cristalline et la miliaire rouge sont fréquentes en période néonatale, notamment au cours de la première semaine de vie (elles pourraient toucher 4 % des nouveau-nés). Chez l'adulte, la miliaire rouge est de loin la forme la plus fréquente ; elle survient lors d'un séjour prolongé (après 2 à 5 mois d'exposition en moyenne) en climat tropical, plus rarement chez des patients séjournant en unités de soins intensifs ou en hématologie. La miliaire profonde, beaucoup plus rare, est essentiellement décrite chez l'adolescent ou l'adulte, et survient généralement après plusieurs poussées de miliaire rouge.

L'excès de sueur à la surface de l'épiderme serait responsable d'altérations de l'évaporation de l'eau et de l'exfoliation de la couche cornée, expliquant la formation de "plugs" de kératine qui obstrueraient les canaux sudoraux. Des modifications du microbiote et une altération de la barrière lipidique pourraient également participer à l'apparition de ce phénomène.

■ La dermite des chaufferettes

La dermite des chaufferettes (*erythema ab igne*) est une dermatose réticulée liée à l'exposition prolongée à une chaleur inférieure à 45 °C.

Historiquement décrite chez des femmes se chauffant à la tourbe, la survenue de cette dermatose a ensuite été largement rapportée dans le cadre d'un usage prolongé de bouillottes. Il faut alors se méfier de la raison du recours à ces bouillottes : utilisées pour soulager des douleurs, l'origine de celles-ci devra être explorée (classique dermite des chaufferettes abdominale révélant une pathologie digestive parfois maligne). On note une recrudescence des cas rapportés ces dernières années avec la description d'atteintes des faces antérieures des cuisses secondaires à l'utilisation d'ordinateur portable [3, 4].

Cliniquement, il existe à la phase initiale un érythème discrètement réticulé, évoluant progressivement en cas de maintien de la source de chaleur vers une hyperpigmentation et une atrophie épidermique, voire un aspect hyperkératosique ou bulleux. Les lésions sont habituellement parfaitement indolores.

Les principaux diagnostics différentiels sont le livedo, la poikilodermie et les autres causes de pigmentation réticulée (génodermatoses, Gougerot et Carteaud...).

Histologiquement, on observe une atrophie épidermique marquée (parfois des atypies kératinocytaires dans les formes tardives), une vasodilatation capillaire avec des dépôts d'hémosidérine, parfois une dermite de l'interface avec des dépôts de mélanine.

Le traitement repose essentiellement sur le retrait de la source de chaleur. Certains auteurs ont rapporté l'efficacité du 5-fluorouracile topique. Des cas de développement de carcinome épidermoïde sur dermite des chaufferettes ont été rappor-

tés, en particulier chez des patientes utilisant des chaufferettes au charbon.

■ L'urticaire à la chaleur

Il s'agit d'une forme exceptionnelle (et controversée) d'urticaire physique, avec 60 cas rapportés, repris récemment (2016) dans le *British Journal of Dermatology* [5]. Elle doit être distinguée de l'urticaire à l'effort et de l'urticaire solaire.

Elle atteint principalement les femmes, avec un âge médian de 20 à 45 ans. Les facteurs déclenchants sont habituellement les bains, les aliments ou les objets chauds. Elle s'associe peu ou pas aux autres formes d'urticaire physique.

On distingue deux formes :

- la forme immédiate qui est la plus fréquente (82 % des cas), consistant en l'apparition d'une urticaire superficielle ou profonde dans les minutes suivant l'exposition, résolutive en 1 à 3 heures. Elle est le plus souvent (63 %) localisée à la zone directement en contact avec la chaleur, mais peut être généralisée après une exposition généralisée (bain), voire un contact localisé. Des manifestations systémiques parfois sévères peuvent être présentes ;
- la forme retardée (survenue des manifestations 30 minutes à 2 heures après le stimulus) est plus rare et semble familiale. Aucune mutation n'a toutefois pu être identifiée. Aucune manifestation sévère systémique n'a été rapportée dans cette forme.

Le diagnostic de certitude repose sur les tests de provocation de l'urticaire par des tubes chauds (application pendant 5 minutes d'un tube chauffé à 45 °C, le seuil médian de déclenchement de l'urticaire à la chaleur étant de 45 °C).

En dehors de l'éviction, le traitement par la désensibilisation au chaud est rapporté comme efficace dans la littérature, mais reste difficile à proposer en

Questions flash – Peau et environnement

pratique courante en l'absence de protocole standardisé. Les antihistaminiques semblent n'avoir qu'une efficacité partielle. L'omalizumab a été proposé avec succès chez 3 patients.

Dermatoses aggravées par la chaleur

De nombreuses dermatoses chroniques sont classiquement aggravées par la chaleur. Citons parmi celles-ci les dermatoses acantholytiques (maladie de Darier notamment) et la dysidrose. Il est difficile de distinguer si celles-ci sont aggravées par une température élevée *per se* ou par la sudation plus importante qu'elle entraîne. L'élévation du pH de la peau par la sudation pourrait expliquer le rôle irritant qu'elle exerce. Des modifications du microbiote pourraient également être en cause.

Dans une série rétrospective de plus de 100 patients atteints de dysidrose, les variations de saison (43 %), l'hyperhidrose (36 %) et la chaleur (30 %) étaient rapportées comme principaux facteurs aggravants [6]. L'hyperhidrose pourrait jouer un rôle majeur dans la physiopathologie de la dysidrose, du moins chez certains patients, comme ont pu le suggérer des études prospectives ou des séries de cas mettant en évidence une rémission complète ou une nette amélioration de la dysidrose après traitement de l'hyperhidrose par toxine botulique [7], ionophorèse ou même parasympathectomie. Le ou les mécanismes précis de l'aggravation de la dysidrose par la sueur ne sont pas connus. De façon anecdotique, certains auteurs ont décrit une extraction accrue du nickel au sein des alliages de pièces de monnaie lorsque celles-ci sont soumises à une sudation importante.

La survenue de poussées de maladie de Darier et la maladie de Hailey-Hailey en été, et leur amélioration en hiver sont classiques. Là encore, le mécanisme précis sous-tendant ce phénomène est mal connu. L'amélioration fréquente de la

symptomatologie après traitement d'une hyperhidrose (toxine botulique en particulier) suggère l'implication de la sudation dans la physiopathologie. Certains auteurs ont également suggéré l'implication de protéines thermolabiles exprimées à la surface des kératinocytes [8].

La maladie de Grover est une éruption papuleuse ou papulovésiculeuse très prurigineuse, siégeant le plus souvent sur le tronc, habituellement transitoire. Elle est rapportée plus fréquemment chez les patients atteints d'eczéma atopique ou astéatosique. La chaleur et la sudation ont souvent été rapportées parmi les facteurs favorisants. Une étude récente, portant sur près de 400 patients atteints de maladie de Grover, montrait toutefois la survenue plus fréquente de celle-ci en hiver [9]. L'hypothèse des auteurs était que la xérose cutanée et les frottements répétés étaient probablement plus impliqués que la chaleur et la sudation elles-mêmes dans la pathogénie de la maladie de Grover.

La chaleur peut déclencher ou aggraver de nombreuses dermatoses, sans que les mécanismes précis en œuvre ne soient complètement identifiés.

BIBLIOGRAPHIE

1. WENZEL FG, HORN TD. Nonneoplastic disorders of the eccrine glands. *J Am Acad Dermatol*, 1998;38:1-17.
2. TEY HL, TAY EY, CAO T. In vivo imaging of miliaria profunda using high-definition optical coherence tomography. *JAMA Dermatol*, 2015;151:346-348.
3. TAN S, BERTUCCI V. Erythema ab igne: an old condition new again. *CMAJ*, 2000; 162:77-78.
4. ARNOLD AW, ITIN PH. Laptop computer-induced erythema ab igne in a child and review of the literature. *Pediatrics*, 2010;126:e1227-e1230.
5. PEZZOLO E, PERONI A, GISONDI P *et al*. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. *Br J Dermatol*, 2016; 175:473-478.
6. LODI A, BETTI R, CHIARELLI G *et al*. Epidemiological, clinical and aller-

gological observations of pompholyx. *Contact Dermatitis*, 1992;26:17-21.

7. WOLLINA, KARAMFILOV T. Adjuvant botulinum toxin A in dyshidrotic hand eczema: a controlled prospective pilot study with left-right comparison. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002;16:40-42.
8. SAKURAI T, KITOH A, TAKAHASHI K *et al*. Case of Darier's disease-associated skin eruption only at the site of heat stimulation with a heating pad. *J Dermatol*, 2013;40:407-408.
9. SCHEINFELD N, MONES J. Seasonal variation of transient acantholytic dyskeratosis. *J Am Acad Dermatol*, 2006;55: 263-268.

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

Dermatoses liées aux morsures d'araignées

B. MILPIED-HOMSI

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-André, CHU de BORDEAUX.

La *Loxosceles* (ou araignée violon) est un genre d'araignée ubiquiste ; très répandue dans le monde elle est composée d'une centaine d'espèces réparties dans toutes les zones tempérées à tropicales. La plus connue, l'espèce *L. reclusa* (recluse brune) est principalement présente au sud des États-Unis et responsable de plus de 2 500 cas d'envenimation par an. Certaines espèces comme la *L. laeta* ou la *L. intermedia* présentes en Amérique du Sud sont responsables dans 20 % des cas de formes cutané-viscérales d'envenimations parfois mortelles.

L'espèce *Loxosceles rufescens* est présente en France et dans les pays du bassin méditerranéen. Des cas de loxoscélisme ont été décrits dans les pays du pourtour méditerranéen (Italie, Portugal, Crète, Turquie, Afrique du Nord). En France, peu de cas de loxoscélisme à *L. rufescens* sont répertoriés dans la littérature. Il semble cependant qu'ils soient de plus

en plus souvent rapportés, en particulier dans le Sud-Est.

Loxosceles rufescens est une petite araignée ne mordant l'humain que si elle se sent attaquée. Les morsures surviennent en France durant les périodes chaudes de l'été; les cas décrits récemment l'ont été durant deux étés particulièrement chauds (2009 et 2015). Dans la majorité des cas, compte tenu du caractère indolore de la morsure, aucune araignée n'est capturée, ce qui pose un problème de diagnostic de certitude. Dans l'étude de Wright, seulement 12 % des patients apportent l'araignée, 20 % en ont vu une et 68 % n'en ont pas vu.

Le venin des *Loxosceles* est composé principalement de sphingomyélinase D entraînant une activation du complément, une hémolyse, une activation plaquettaire et une thrombose vasculaire. Le tableau clinique d'envenimation est assez stéréotypé avec l'apparition d'un placard rouge prurigineux centré autour des deux crocs de morsure, suivi quelques heures après d'une cocarde sombre par nécrose tissulaire centrale suivie d'une cocarde blanche (ischémique) et d'une cocarde plus large rouge (inflammatoire): c'est le signe du "drapeau". Des signes généraux peuvent être présents: asthénie intense, fébricule, syndrome pseudo-grippal.

Le traitement est très controversé. Peu de traitements locaux ont fait la preuve de leur efficacité. Le glaçage et la surélévation des membres semblent diminuer l'action du venin et la symptomatologie. Les antibiotiques ne semblent pas indiqués en l'absence de signes de surinfection mais sont souvent prescrits car la morsure est fréquemment considérée à tort comme une infection. Leur utilisation est essentiellement prophylactique devant le risque d'infection secondaire. Le traitement par l'antivenin n'a de sens que s'il est pratiqué très tôt et en cas d'identification formelle de l'araignée. La nécrose cutanée souvent profonde nécessite une prise en charge chirurgicale

avec parage puis couverture tégumentaire. Le diagnostic de loxoscelisme cutané est souvent complexe, il doit rester un diagnostic d'élimination à différencier des autres causes de nécrose cutanée.

Dans la littérature, une quinzaine de cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) après morsure d'araignée ont été décrits (surtout en Amérique du sud, Asie, Maghreb). Le délai moyen de survenue des lésions après morsure était de 2,4 jours et chez 3 patients l'araignée a pu être identifiée comme appartenant au genre *Loxosceles*. La physiopathogénie est la conséquence des propriétés du venin: la sphingomyélinase stimule la libération d'IL8 et de GM-CSF, médiateurs impliqués dans la pathogénèse de la PEAG. Récemment, le premier cas de DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) pustuleux compliquant une morsure d'araignée a été publié par notre équipe.

Devant une nécrose cutanée, il faut désormais en France savoir évoquer la responsabilité d'une morsure d'araignée, de même devant une PEAG sans prise médicamenteuse, même si ces manifestations cutanées sont encore très rares dans nos régions; cependant, le réchauffement climatique peut rendre à l'avenir ces phénomènes plus fréquents.

POUR EN SAVOIR PLUS

- SWANSON DL, VETTER RS. Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. *New Engl J Med*, 2005;352:700-707.
- PERNET C, DANDURAND M, MEUNIER L *et al*. Necrotic arachnidism in the south of France: two clinical cases of loxoscelism. *Ann Dermatol Venereol*, 2010;137:808-812.
- LAGIER JC, PAROLA P, DE HARO L. A case of necrotic arachnidism evocative of loxoscelism in Southern France. *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139:293-305.
- HUBICHE T, DELAUNAY P, DEL GIUDICE P. A case of loxoscelism in southern France. *Am J Trop Med Hyg*, 2013;88:807-808.
- WRIGHT SW, WRENN KD, MURRAY L *et al*. Clinical presentation and outcome of

brownrecluse spider bite. *Ann Emerg Med*, 1997;30:28-32.

- DAVIDOVICI BB, PAVEL D, CAGNANO E *et al*; EuroSCAR; RegiSCAR study group.. Acute generalized exanthematous pustulosis following a spider bite: Report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2006;55:525-529.
- BEN SAID Z, SAIDI W, BOUSSOFARA L *et al*. Acute generalized exanthematous pustulosis following a spider bite: Three cases from Tunisia. *Ann Dermatol Venereol*, 2010;137:813-818.
- MAKRIS M, SPANOUDAKI N, GIANNOULA F *et al*. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) triggered by a spider bite. *Allergol Int*, 2009;58:301-303.
- ERMERTCAN AT, DEMIRER O, INANIR I *et al*. Acute generalized exanthematous pustulosis with lymphangitis triggered by a spider bite. *Cutan Ocul Toxicol*, 2010;29:67-69.
- EYRAUD A, BOURSAULT L, DARRIGADE AS *et al*. First case of DRESS syndrome attributed to a spider bite. *J Allergy Clinical Immunol Pract*, 2017;5:1135-1136.

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

Quand les plantes nous veulent du mal !

M. AVENEL-AUDRAN

Service de Dermatologie, CHU d'ANGERS.

“ Les plantes qui nous veulent du mal ” sont, pour le dermatologue, celles qui s'attaquent à notre peau... Elles sont responsables de lésions cutanées désignées sous le nom de **phyto-dermatoses**. Nous n'aborderons ici que les phyto-dermatoses qui peuvent se voir chez tout individu et relèvent d'une irritation par contact avec la plante et non d'une allergie.

>>> L'irritation peut être **mécanique**. Les plantes qui ont des épines, comme les rosiers, les ronces ou le houx, occasionnent piqûres et griffures faciles à reconnaître mais qui comportent un risque infectieux non seulement

Questions flash – Peau et environnement

à germes banals mais aussi à d'éventuels agents infectieux opportunistes bactériens ou fongiques. Il est aussi des plantes qui occasionnent des lésions cutanées plus difficiles à identifier car elles sont le résultat de la pénétration dans la peau de fins poils tels que les glochides des cactus ou du figuier de Barbarie, voire des trichomes de l'orge par exemple. Il peut s'agir d'un simple prurit, de lésions mimant la gale, car les poils se transmettent par les vêtements (*Sabra dermatitis* du figuier de Barbarie), voire de granulomes à corps étrangers (*Cactus dermatitis*).

>>> L'irritation peut être **chimique**. Les agents responsables sont divers. L'oxalate de calcium présent dans certaines plantes provoque des lésions bulleuses comme après un contact avec le dieffenbachia ou un prurit féroce comparable à celui de la dermite des fibres de verre comme avec les oignons de jacinthe. Associé aux sapogénines de l'agave, il peut aussi être responsable de lésions purpuriques favorisées par les projections de débris lors du tronçonnage de la plante. Le latex des Euphorbes est le plus agressif. Il contient des substances fortement irritantes responsables de lésions bulleuses et/ou pigmentées d'apparition retardée après le contact avec la peau. C'est ce potentiel irritant qui est mis à profit dans l'utilisation de l'ingénol mébutate, un extrait d'*Euphorbia peplum*, pour traiter les kératoses actiniques. Toutes les plantes de la famille des Euphorbes, sauvages, de jardin ou décoratives, peuvent provoquer ce type de lésions, mais le plus redoutable est le mancenillier qui pousse aux Antilles. Quelques gouttes de pluie tombées de l'arbre peuvent provoquer des lésions.

D'autres agents chimiques irritants sont présents dans les plantes tels que les thiocyanates dans les plantes de la famille des Brassicacées comme la moutarde dont les graines étaient utilisées autrefois dans de brûlants cataplasmes, ou la capsaïcine des piments respon-

sable des "*chili burns*" ou utilisée pour traiter les douleurs neuropathiques, ou encore la protoanémone des plantes de la famille des Renonculacées comme le bouton d'or ou la clématite pouvant occasionner des "brûlures" cutanées.

>>> Le troisième type d'irritation est l'**urticaire non immunologique** qu'on pourrait qualifier de "mécanico-chimique". Les fins poils de l'ortie, quand on s'y frotte, se cassent et injectent le contenu de leur bulbe dans la peau, à savoir un cocktail d'histamine, de sérotonine et d'acétylcholine, qui provoquent la papule d'urticaire plus douloureuse que prurigineuse.

>>> La **phototoxicité** est le quatrième mécanisme. Les phytophotodermatoses ainsi provoquées sont le résultat de l'action conjuguée sur la peau des furocoumarines ou psoralènes contenus dans certaines plantes et des UVA. La PUVAthérapie en est l'application thérapeutique. Quatre grandes familles de plantes en sont à l'origine :

- les Apiacées comme le céleri, le panais, la grande berce... ;
- les Rutacées avec tous les agrumes (bergamote, citron vert...) et la rue de jardin ;
- les Moracées comme le figuier ;
- les Fabacées, dont *Psoralea corylifolia* d'où vient le nom de psoralène.

L'aspect clinique est celui d'un coup de soleil volontiers trompeur car ne siégeant qu'aux zones de contact avec la plante. Tous les intermédiaires sont possibles, entre une simple pigmentation comme dans la dermite en breloque des parfums contenant de la bergamote, ou la dermite des prés après tonte de pelouse et des brûlures graves comme avec la grande berce ou le citron vert ; la "*lime disease*" est fréquente chez les barmen qui travaillent au soleil et chez l'enfant, source d'erreurs diagnostiques comme l'impétigo ou les sévices à enfants.

En conclusion, il est important devant toute lésion cutanée pigmentée et/ou bulleuse des parties découvertes, bizarre

dans son aspect et sa distribution, de rechercher un contact avec une plante.

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

Peau et cannabis : ce que tout dermatologue doit savoir

D. TENNSTEDT¹, J. DUBOIS²

¹ Service de Dermatologie, Cliniques Universitaires St-Luc (UCL), Bruxelles (Belgique).

² Hôpital neuchâtelois, Neuchâtel (Suisse).

La consommation de cannabis a explosé partout dans le monde depuis plus de 40 ans (**fig. 1**). Il s'agit d'une problématique préoccupante entraînant un grand nombre de problèmes de santé. Ceux-ci peuvent se révéler d'importance minime mais également être à la base de complications extrêmement sévères, voire potentiellement vitales.

Les revêtements cutanés et muqueux sont probablement les organes les plus souvent atteints.

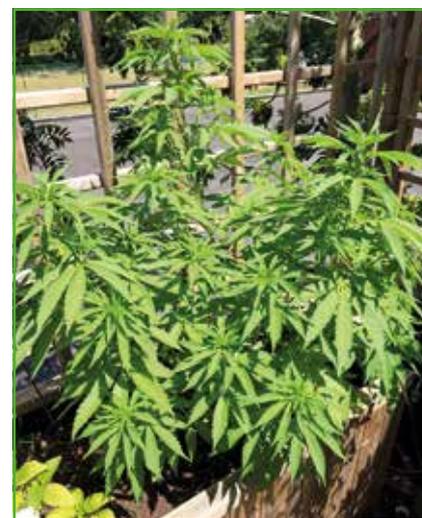


Fig. 1 : Plantation "artisanale" de cannabis.

Les effets secondaires du cannabis sur le système tégumentaire (muqueuses et peau) sont relativement aspécifiques et se superposent dans de nombreux cas à ceux liés au tabac. Il faut rappeler que, d'une part, les consommateurs de cannabis mélangent classiquement, pour la fabrication de leurs joints, du tabac et du cannabis, et que, d'autre part, ils fument volontiers des cigarettes ou la pipe.

Il ne fait aucun doute que l'usage du cannabis potentialise les effets secondaires liés au tabac. L'apparition d'une mydriase fluctuante en fonction des habitudes "tabagiques" est classique.

■ Effets secondaires muqueux

Il s'agit essentiellement de conjonctivite à gros vaisseaux.

Une sécheresse de la bouche avec sensation de langue pâteuse se recouvrant parfois d'un enduit blanchâtre est relativement classique. De même, une sécheresse des muqueuses nasales avec apparition de croûtes peut s'observer.

L'utilisation de cannabis augmente de manière très significative le risque de gingivite et de parodontite (voire d'hyperplasie gingivale) par atteinte du tissu de soutien des dents. Des cas de stomatite diffuse avec langue dépaillée peuvent également s'observer. Un enduit verdâtre du dos de la langue peut survenir. Une carcinogénicité au niveau lingual serait possible.

L'usage de cannabis peut déclencher une réaction très particulière au niveau de la lchette ainsi que de la partie postéro-supérieure du palais. Des angiœdèmes aigus, vraisemblablement de mécanisme toxique plus qu'allergique, ont été rapportés. Ce type d'angiœdème survient très précocement après consommation de cannabis sous forme de joint. Le gonflement de la lchette peut persister plusieurs heures, voire plusieurs jours.

■ Effets secondaires cutanés

Des cas d'urticaire de contact ont été décrits essentiellement chez des cultivateurs de cannabis. Les *prick tests* réalisés à l'aide de la plante séchée ainsi que d'extraits de fleurs femelles sont positifs.

Chez les consommateurs de cannabis, il existe une possibilité de prurit généralisé. Dans ce cas, la mise au point à l'aide de *prick tests* (*prick to prick*) permet d'obtenir un diagnostic de probabilité, voire de certitude. La mise en évidence d'IgE spécifiques vis-à-vis du cannabis est également possible et positive dans ces cas. Idéalement, la mise au point devrait systématiquement comporter une série de *prick to prick* avec les propres cigarettes du patient, un test épicutané à la nicotine, ainsi qu'avec une feuille de cannabis (lecture immédiate et retardée).

L'artérite liée à l'usage chronique de cannabis est une complication sévère affectant les vaisseaux périphériques. Elle touche essentiellement de jeunes adultes consommant de larges quantités de cannabis. Les risques d'amputation sont élevés. L'artérite du cannabis est souvent confondue avec l'athérosclérose. Si le diagnostic et le traitement sont précoces, une revascularisation complète peut être espérée. Il est évident que cette artérite peut se compliquer d'occlusion irréversible nécessitant une amputation. L'artérite du cannabis s'observe essentiellement chez les consommateurs de longue date. Il s'agit d'une des plus importantes causes de maladie artérielle périphérique chez l'adulte en dessous de 50 ans.

Le traitement précoce fait appel à l'acide acétylsalicylique associé bien entendu à un arrêt total de la consommation.

L'artérite du cannabis commence classiquement par des phénomènes de Raynaud auxquels il conviendra d'être extrêmement attentif (surtout s'ils apparaissent de manière aiguë chez de jeunes hommes sans antécédents particuliers). D'autres cas se manifestent au début par

une coloration violacée des extrémités associée à de petites nécroses sèches situées essentiellement aux orteils. En général, les pouls pédiens et tibiaux ne sont que peu palpables et les extrémités extrêmement froides. Une confirmation à l'aide d'ultrasonographie duplex est souhaitable. Il n'existe pas de plaques athérosclérotiques le long des artères iléo-fémorales. Des phénomènes de claudication intermittente peuvent également précéder l'apparition des ulcérations.

Aux ultrasons duplex, les images sont relativement caractéristiques et peuvent différencier l'artérite du cannabis de l'athérosclérose. En général, les classiques plaques calcifiées d'athérosclérose le long des artères iléo-fémorales sont absentes alors que, dans le cas de l'artérite du cannabis, les artères périphériques sous les genoux sont nettement rétrécies ou occluses.

Les biopsies cutanées ou vasculaires ne sont pas indiquées en raison du risque important de non-cicatrisation.

En général, la revascularisation chirurgicale n'est pas possible en raison de l'atteinte des petites artères périphériques. Il est impératif d'arrêter le cannabis (et le tabac) de manière définitive. Un traitement par acide acétylsalicylique à la dose de 100 à 200 mg/jour est recommandé. Pour les cas sévères, une perfusion d'iloprost (analogue de prostaglandine) peut être indiquée.

Le dermatologue peut, dans certains cas, jouer un rôle pivot majeur quant à la détection et la prise en charge des affections cutanéomuqueuses liées à l'usage du cannabis. En d'autres mots, la connaissance ou la reconnaissance des diverses pathologies cutanées est indispensable pour tout dermatologue confronté aux usagers du cannabis, qu'ils soient "inconus, soupçonnés ou avérés".

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

I Questions flash – Peau et environnement

La peau du travailleur

M.-N. CRÉPY

Service de Pathologies Professionnelles
et Environnementales, Hôtel-Dieu;
Service de Dermatologie, Cochin-Tarnier,
Hôpitaux Universitaires Paris Centre, PARIS.

Les dermatoses professionnelles sont une des premières causes de maladies professionnelles dans de nombreux pays et les formes les plus fréquemment rapportées dans les pays industrialisés sont les dermatites de contact. Celles-ci sont localisées principalement aux mains. Elles comprennent les dermatites de contact d'irritation, les dermatites de contact allergiques et les dermatites de contact aux protéines. Les urticaires de contact sont plus rares.

Les secteurs d'activité à haut risque sont la coiffure et l'esthétique, l'agroalimentaire, la construction, le nettoyage, la mécanique, la métallurgie, le secteur de la santé, l'industrie chimique, l'électronique et l'agriculture [1]. En Allemagne, presque 80 % des dermatoses professionnelles surviennent dans seulement 7 secteurs professionnels : coiffure, métallurgie, santé, agroalimentaire, construction, nettoyage, peinture [2].

Le diagnostic de dermatite de contact d'irritation repose sur l'association d'une exposition professionnelle à des irritants, la guérison complète pendant les congés et l'absence d'allergie de contact aux produits manipulés. Le diagnostic de dermatite de contact allergique repose sur l'association d'une exposition professionnelle à des allergènes, et la confirmation de la sensibilisation par tests épicutanés positifs et pertinents. Le diagnostic de dermatite de contact aux protéines repose sur l'association de lésions d'eczéma, avec des symptômes immédiats lors de l'exposition professionnelle à des protéines, et des *prick tests* (et/ou dosage des IgE spécifiques) positifs à ces protéines.

Les dermatites de contact sont provoquées par le contact direct, manuporté

ou aéroporté, avec des substances de bas poids moléculaire ou des protéines en milieu de travail. Leur origine est très souvent multifactorielle.

L'étiologie des dermatites de contact professionnelles est le plus souvent multifactorielle. Le travail en milieu humide est l'un des principaux facteurs de risque d'apparition d'un eczéma des mains en milieu professionnel. Il est défini en Allemagne par une législation spécifique dans la TRGS 401 comprenant les critères suivants [3] :

- mains dans l'eau plus de 2 h/jour ;
- port prolongé de gants plus de 2 h/jour ;
- lavage fréquent des mains ;
- lavage agressif des mains.

Une étude récente menée chez plus de 9 000 personnels de santé montre que le lavage des mains et l'utilisation de gants d'examen sont les principaux facteurs de risque d'eczéma des mains dans ce secteur [4]. L'utilisation de solutions hydroalcooliques n'est pas un facteur de risque. De nombreuses études confirment une meilleure tolérance cutanée pour les mains des solutions hydroalcooliques comparées aux savons désinfectants et aux détergents [5, 6].

Divers allergènes professionnels sont impliqués en fonction de l'activité : additifs de vulcanisation du caoutchouc, métaux (chrome, nickel, cobalt), biocides, matières plastiques (résines époxy, acryliques), colorants, plantes.

Dans de nombreux pays, les additifs du caoutchouc sont la première cause de dermatite de contact allergique professionnelle principalement chez le personnel de santé, le personnel de l'alimentation et celui du nettoyage. Les gants en caoutchouc sont la source allergénique majoritaire. Les principaux allergènes des gants en caoutchouc sont les additifs de vulcanisation, surtout les thiurames, les dithiocarbamates et la 1,3-diphénylguanidine. On peut conseiller des

gants médicaux sans accélérateurs de vulcanisation [7].

La prévention médicale repose essentiellement sur la réduction maximale du contact cutané avec les irritants et l'éviction complète du contact cutané avec les allergènes auxquels le patient est sensibilisé. La lutte contre les facteurs irritants, notamment la réduction du temps de travail en milieu humide, est capitale, l'altération de la barrière cutanée favorisant la pénétration des allergènes et la sensibilisation.

Le bon usage des équipements de protection individuelle, dont les gants de protection, est essentiel. Il convient de choisir le type de gants (matériau, épaisseur, longueur de manchettes) adapté à l'activité et aux produits manipulés [8-10]. Ainsi les manchettes doivent être suffisamment longues pour éviter les projections et écoulements de produits sur les avant-bras.

Les gants jetables sont recommandés essentiellement pour des manipulations de précision au cours desquelles la main n'est pas en contact avec le produit, sauf en cas de projections accidentelles. Il est important de rappeler qu'aucun matériau ne protège contre toutes les substances chimiques. Un gant approprié doit être résistant au produit utilisé. Sa résistance se base sur des données de perméation disponibles dans la littérature, auprès de fabricants de gants ou sur les fiches de données de sécurité du produit utilisé [8-10].

Les dermatites irritatives et allergiques en rapport avec un certain nombre d'agents irritants ou sensibilisants peuvent être reconnues en maladies professionnelles, principalement au titre du tableau n° 65 pour le régime général et du tableau 44 pour le régime agricole. Un guide des tableaux des maladies professionnelles où figurent les dermatoses professionnelles indemnisables est disponible sur le site de l'INRS : www.inrs.fr.

INNOVATION

DERMALIBOUR+
((BARRIER))

Crème isolante

Prévention des irritations
de contact.

- Texture isolante **invisible**
- Usage domestique et **professionnel**



SANS
SILICONE

FABRIQUÉ
EN FRANCE

A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

MIEUX DANS SA PEAU, MÊME FRAGILE

Pierre Fabre
Dermo-Cosmétique

Questions flash – Peau et environnement

Conclusion

Les dermatites de contact sont les dermatoses professionnelles les plus fréquentes. Leur prise en charge est difficile : les aspects cliniques des dermatites de contact d'irritation et d'allergie peuvent être identiques, l'origine est souvent multifactorielle et complexe. Le travail en milieu humide est le principal facteur de risque d'eczéma des mains dans de nombreux secteurs d'activité, notamment chez le personnel de santé. Les solutions hydroalcooliques sont mieux tolérées que les savons. Les additifs de vulcanisation des gants en caoutchouc sont une cause fréquente de sensibilisation professionnelle. De pronostic socioprofessionnel souvent péjoratif, le diagnostic et la prise en charge précoce de l'eczéma lié au travail sont l'une des clés du traitement. Le bon usage des équipements de protection individuelle est essentiel.

BIBLIOGRAPHIE

1. NICHOLSON PJ, LLEWELLYN D, ENGLISH JS. Evidence-based guidelines for the prevention, identification and management of occupational contact dermatitis and urticaria. *Contact Dermatitis*, 2010;63:177-186.
2. DIEPGEN TL. Occupational skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012;10:297-313;quiz 314-315.
3. FARTASCH M. [Skin protection. From TRGS 401 to guidelines on "occupational skin protection products"]. *Hautarzt*, 2009;60:702-707.
4. HAMNERIUS N, SVEDMAN C, BERGENDORFF O et al. Wet work exposure and hand eczema among healthcare workers: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*, 2018;178:452-461.
5. WHO | WHO guidelines on hand hygiene in health care. Disponible sur: <http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/>
6. CRÉPY MN. Dermatites de contact professionnelles chez les personnels de santé. TA 88. *Doc Méd Trav*, 2011;125:121-139.
7. CRÉPY MN, LECUEN J, RATOUR-BIGOT C et al. Accelerator-free gloves as alternatives

in cases of glove allergy in health-care workers. *Contact Dermatitis*, 2018;78:28-32.

8. CRÉPY MN. Dermatites de contact d'origine professionnelle, conduite à tenir. *Réf En Santé Au Trav*, 2013(TA93).
9. CRÉPY MN. Dermatites de contact aux équipements de protection individuelle (EPI). Fiche d'allergologie-dermatologie professionnelle TA 81. *Doc Méd Trav*, 2009;117:89-103.
10. CRÉPY MN. Dermatoses professionnelles au caoutchouc. Fiche d'allergologie-dermatologie professionnelle TA 75. *Doc Méd Trav*, 2007;109:73-86.

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

Risques des protecteurs solaires : mythes et réalités

J.-L. SCHMUTZ

Département de Dermatologie et Allergologie, CHRU de NANCY.

Les produits de protection solaire (PPS) occupent une place importante dans la photoprotection externe. En France, la plupart d'entre eux ont le statut réglementaire des cosmétiques. Ils sont composés de filtres. Les laboratoires cosmétiques sont obligés de choisir parmi une liste de 27 filtres autorisés, 25 filtres chimiques (ou organiques) et 2 filtres minéraux (dioxyde de titane [TiO₂] et oxyde de zinc [ZnO]).

Un PPS doit répondre aux exigences et qualités spécifiques suivantes :

- bonne photoprotection harmonieuse contre les UVA et les UVB ;
- innocuité ;
- tolérance locale : stabilité ;
- résistance à l'eau/transpiration.

L'application d'une quantité suffisante de produit – en théorie 2 mg/cm², dosage retenu pour le calcul de l'indice de photoprotection – est souhaitable.

L'étiquetage des écrans solaires fait intervenir 4 catégories :

- faible protection : facteur de protection solaire ou FPS 6 et 10 ;
- protection moyenne : FPS 15, 20, 25 ;
- haute protection : FPS 30, 50 ;
- très haute protection : FPS 50 +.

Les filtres minéraux souvent prônés chez l'enfant et dans les produits bio font débat aujourd'hui car, pour éviter l'aspect "masque de Pierrot" et les difficultés d'application, des nanoparticules sont utilisées. Celles-ci peuvent être éventuellement absorbées par voie transcutanée, orale (stick) ou respiratoires pour les formes en spray. Les crèmes traditionnelles, quant à elles, contiennent des filtres de synthèse qui absorbent les UV. Ces filtres sont suspectés d'être des perturbateurs endocriniens.

L'ensemble de ces produits, qu'ils s'agissent des nanoparticules, des écrans minéraux ou des benzophénonnes contenus dans les filtres chimiques et utilisés dans les PPS, sont incriminés comme pouvant être en cause dans la destruction des coraux d'où leur interdiction aujourd'hui sur certaines plages comme à Hawaï.

Les filtres bio sont peu allergisants habituellement au contraire des filtres chimiques. Ceux-ci peuvent être responsables de dermite d'irritation, d'eczéma de contact ou de photoallergie. L'octocrylène est l'un des derniers filtres incriminés.

Le spectre d'action pour la synthèse de la vitamine D se situe dans les UVB. La quantité d'UV nécessaire à une synthèse de la vitamine D est très faible et aucune étude n'a jamais démontré que l'usage régulier de PPS pouvait entraîner un déficit en vitamine D.

Enfin, les études épidémiologiques, notamment australiennes, ont montré que l'utilisation régulière de PPS de classe moyenne (SPF 15-30) était efficace dans la prévention des kératoses

INNOVATION

DERMALIBOUR+
((BARRIER))

Crème isolante

Prévention des irritations
de contact.

- Texture isolante **invisible**
- Usage domestique et **professionnel**



SANS
SILICONE

FABRIQUÉ
EN FRANCE

A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

MIEUX DANS SA PEAU, MÊME FRAGILE

Pierre Fabre
Dermo-Cosmétique

Questions flash – Peau et environnement

Conclusion

Les dermatites de contact sont les dermatoses professionnelles les plus fréquentes. Leur prise en charge est difficile : les aspects cliniques des dermatites de contact d'irritation et d'allergie peuvent être identiques, l'origine est souvent multifactorielle et complexe. Le travail en milieu humide est le principal facteur de risque d'eczéma des mains dans de nombreux secteurs d'activité, notamment chez le personnel de santé. Les solutions hydroalcooliques sont mieux tolérées que les savons. Les additifs de vulcanisation des gants en caoutchouc sont une cause fréquente de sensibilisation professionnelle. De pronostic socioprofessionnel souvent péjoratif, le diagnostic et la prise en charge précoce de l'eczéma lié au travail sont l'une des clés du traitement. Le bon usage des équipements de protection individuelle est essentiel.

BIBLIOGRAPHIE

- NICHOLSON PJ, LLEWELLYN D, ENGLISH JS. Evidence-based guidelines for the prevention, identification and management of occupational contact dermatitis and urticaria. *Contact Dermatitis*, 2010;63:177-186.
- DIEPGEN TL. Occupational skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012;10:297-313;quiz 314-315.
- FARTASCH M. [Skin protection. From TRGS 401 to guidelines on "occupational skin protection products"]. *Hautarzt*, 2009;60:702-707.
- HAMNERIUS N, SVEDMAN C, BERGENDORFF O *et al.* Wet work exposure and hand eczema among healthcare workers: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*, 2018;178:452-461.
- WHO | WHO guidelines on hand hygiene in health care. Disponible sur: <http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/>
- CRÉPY MN. Dermatites de contact professionnelles chez les personnels de santé. TA 88. *Doc Méd Trav*, 2011;125:121-139.
- CRÉPY MN, LECUEN J, RATOUR-BIGOT C *et al.* Accelerator-free gloves as alternatives

in cases of glove allergy in health-care workers. *Contact Dermatitis*, 2018;78:28-32.

- CRÉPY MN. Dermatites de contact d'origine professionnelle, conduite à tenir. *Réf En Santé Au Trav*, 2013(TA93).
- CRÉPY MN. Dermatites de contact aux équipements de protection individuelle (EPI). Fiche d'allergologie-dermatologie professionnelle TA 81. *Doc Méd Trav*, 2009;117:89-103.
- CRÉPY MN. Dermatoses professionnelles au caoutchouc. Fiche d'allergologie-dermatologie professionnelle TA 75. *Doc Méd Trav*, 2007;109:73-86.

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

Risques des protecteurs solaires : mythes et réalités

J.-L. SCHMUTZ

Département de Dermatologie et Allergologie, CHRU de NANCY.

Les produits de protection solaire (PPS) occupent une place importante dans la photoprotection externe. En France, la plupart d'entre eux ont le statut réglementaire des cosmétiques. Ils sont composés de filtres. Les laboratoires cosmétiques sont obligés de choisir parmi une liste de 27 filtres autorisés, 25 filtres chimiques (ou organiques) et 2 filtres minéraux (dioxyde de titane [TiO₂] et oxyde de zinc [ZnO]).

Un PPS doit répondre aux exigences et qualités spécifiques suivantes :

- bonne photoprotection harmonieuse contre les UVA et les UVB ;
- innocuité ;
- tolérance locale : stabilité ;
- résistance à l'eau/transpiration.

L'application d'une quantité suffisante de produit – en théorie 2 mg/cm², dosage retenu pour le calcul de l'indice de photoprotection – est souhaitable.

L'étiquetage des écrans solaires fait intervenir 4 catégories :

- faible protection : facteur de protection solaire ou FPS 6 et 10 ;
- protection moyenne : FPS 15, 20, 25 ;
- haute protection : FPS 30, 50 ;
- très haute protection : FPS 50 +.

Les filtres minéraux souvent prônés chez l'enfant et dans les produits bio font débat aujourd'hui car, pour éviter l'aspect "masque de Pierrot" et les difficultés d'application, des nanoparticules sont utilisées. Celles-ci peuvent être éventuellement absorbées par voie transcutanée, orale (stick) ou respiratoires pour les formes en spray. Les crèmes traditionnelles, quant à elles, contiennent des filtres de synthèse qui absorbent les UV. Ces filtres sont suspectés d'être des perturbateurs endocriniens.

L'ensemble de ces produits, qu'ils s'agissent des nanoparticules, des écrans minéraux ou des benzophénonnes contenus dans les filtres chimiques et utilisés dans les PPS, sont incriminés comme pouvant être en cause dans la destruction des coraux d'où leur interdiction aujourd'hui sur certaines plages comme à Hawaï.

Les filtres bio sont peu allergisants habituellement au contraire des filtres chimiques. Ceux-ci peuvent être responsables de dermite d'irritation, d'eczéma de contact ou de photoallergie. L'octocrylène est l'un des derniers filtres incriminés.

Le spectre d'action pour la synthèse de la vitamine D se situe dans les UVB. La quantité d'UV nécessaire à une synthèse de la vitamine D est très faible et aucune étude n'a jamais démontré que l'usage régulier de PPS pouvait entraîner un déficit en vitamine D.

Enfin, les études épidémiologiques, notamment australiennes, ont montré que l'utilisation régulière de PPS de classe moyenne (SPF 15-30) était efficace dans la prévention des kératoses

actiniques ainsi que des cancers cutanés avec un risque réduit de 9,3 % pour les carcinomes épidermoïdes et de 14 % pour les mélanomes.

Au total, la meilleure photoprotection est vestimentaire. L'utilisation des PPS

doit venir en complément. L'application de PPS doit être renouvelée toutes les 2 h et après chaque bain. Le PPS n'est pas destiné à une augmentation du temps d'exposition solaire, il doit être adapté à chaque type de peau. En altitude et sous les tropiques, il faut augmenter l'indice

de protection solaire du produit utilisé habituellement.

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



En 2019, les 15^{es} JIRD changent de lieu

Rendez-vous les 3 et 4 octobre au Palais des Congrès de Bordeaux



I Peau et lasers

Lasers, EBDs et phototypes



B. PUSEL¹, H. CARTIER², T. FUSADE³

¹ Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENCE.

² Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

³ Cabinet de Dermatologie, PARIS.

Fitzpatrick [1] a proposé en 1975 une classification en 6 types (I à VI) en fonction de la réaction de la peau des individus lors d'une exposition solaire (**fig. 1**). Elle reste incontournable aujourd'hui, et sert également de base de référence pour toute réflexion concernant le choix d'un appareil et de ses paramètres pour le traitement par lasers ou EBDs.

L'évolution multiculturelle de la population dans la plupart des pays d'Europe et la facilitation des transports internationaux font que tout médecin utilisant

des lasers voit (ou verra) dans sa clientèle des patients venus de tous horizons et de tout phototype.

Les problèmes liés à l'absorption d'énergie dans la peau augmentent avec le phototype et une grande prudence est de règle dès le phototype III – et ce jusqu'aux phototypes les plus foncés – sans négliger l'anamnèse de toute exposition solaire récente. La prévention des complications est primordiale pour la prise en charge des indications médicales ou esthétiques de l'épiderme et du derme.

L'explication est histologique: la mélanine est l'un des 3 chromophores naturels de la peau (avec l'eau et l'hémoglobine) qui a la particularité d'avoir un spectre d'absorption de l'énergie étendu de 300 à 1 000 nm environ, selon une courbe très lentement dégressive. C'est dans ce même spectre qu'émettent les lasers les plus fréquemment utilisés en pratique quotidienne, à savoir les lasers épilatoires, vasculaires et pigmentaires ainsi que les lampes pulsées.

Pour rappel, le nombre de mélanocytes au niveau de la basale épidermique est sensiblement le même quel que soit le type de peau. Ce qui diffère avec les phototypes élevés, c'est la "charge"

de mélanine plus élevée au sein des mélanocytes et des kératinocytes environnants; plus la cible est "riche", plus l'interaction énergie-tissu sera importante. Ainsi, le mauvais choix de l'appareil et de ses paramètres pour le traitement de lésions dermiques sur les phototypes élevés expose à une absorption non négligeable de l'énergie au niveau des couches superficielles de la peau, avec le risque de dégâts épidermiques possiblement cicatriciels et une efficacité moindre [2].

En pratique, pour l'épilation laser, le laser Nd:Yag (1 064 nm) s'impose comme la référence pour les phototypes élevés, avec notamment une efficacité démontrée sans risque pour le problème de folliculite *incarnati* de la barbe chez des sujets de phototype VI [3]. Les lasers diodes (810 nm) représentent une possible alternative. Cependant, les lasers alexandrites (755 nm), bien que plus répandus, sont à utiliser avec précaution et la plupart des lampes intenses pulsées sont à bannir dans cette indication.

Dans le domaine des indications vasculaires, c'est encore les lasers Nd:Yag qui seront privilégiés pour les phototypes

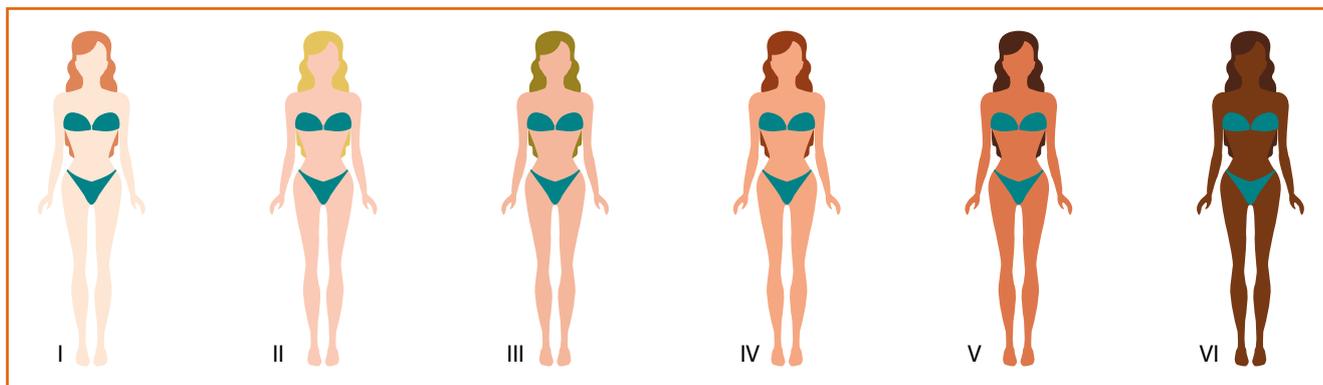


Fig. 1 : Classification des 6 phototypes selon Fitzpatrick.

élevés, d'autant plus que les indications les plus fréquentes des lasers colorants pulsés, comme l'érythrocouperose, touchent de façon privilégiée les sujets caucasiens de phototype I à III.

C'est dans le domaine du pigmentaire que résident les difficultés les plus nombreuses, en particulier chez les populations asiatiques pour lesquelles les troubles pigmentaires représentent une demande fréquente de consultation pour des raisons culturelles. Les lasers utilisés sont dits Q-switched ou déclenchés avec une durée d'impulsion courte de l'ordre de la nanoseconde, mais néanmoins accompagnés d'un effet thermique pouvant être délétère. Utilisés en 532 nm, ils peuvent être à l'origine d'une hypopigmentation, même lorsqu'ils sont utilisés en faible puissance. Cependant, l'arrivée il y a quelques années d'une nouvelle génération d'appareils dits picosecondes semble apporter un bénéfice selon certains auteurs d'origine asiatique [4].

Par ailleurs, Fusade a bien démontré l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de lasers déclenchés 1064 nm pour

le traitement de nævus d'Ota chez des phototypes V et VI [5].

À noter que les lasers émettant au-dessus de 1000 nm peuvent être utilisés chez tous les phototypes car la cible de cette catégorie d'appareil est l'eau. Ainsi, les cicatrices d'acné chez des sujets de phototype foncé par exemple restent une indication des lasers fractionnés non ablatifs (1320 à 1927 nm) ou ablatifs Erbium (2940 nm) et CO₂ (10600 nm). Contrairement aux idées reçues, le risque d'hypopigmentation n'est pas plus élevé chez les patients de phototype foncé, à condition d'adapter les paramètres pour diminuer l'effet thermique associé.

Enfin, les indications concernant le niveau sous-cutané, tel le relâchement cutané, font appel à des techniques comme la radiofréquence – quel que soit son mode de délivrance d'énergie – ou les ultrasons focalisés qui peuvent être utilisés sur n'importe quel phototype et quel que soit le niveau de bronzage. Les rares complications décrites sont dans leur majorité dues à un "mésusage" plutôt qu'à des problèmes d'interaction énergie/peau et tissu.

BIBLIOGRAPHIE

1. FITZPATRICK TB. The validity and practicality of sun reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*, 1988;124:869-871.
2. VAN BUREN N, ALSTER TS. Laser treatment of dark skin: a review and update. *J Drugs Dermatol*, 2009;8:821-827.
3. GAN SD, GRABER EM. Laser hair removal: a review. *Dermatol Surg*, 2013;39:823-838.
4. KUNG KY, SHEK SY, YEUNG CK *et al*. Evaluation of the safety and efficacy of the dual wavelength picosecond laser for the treatment of benign pigmented lesions in Asians. *Lasers Surg Med*, 2018. doi:101002/lsm23028
5. FUSADE T, LAFAYE S, LAUBACH HJ. Nevus of Ota in dark skin--an uncommon but treatable entity. *Lasers Surg Med*, 2011;43:960-964.

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



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

FANNY, 40 ANS

suivie pour une maladie de peau