

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon

Manifestations cutanées de la sarcoïdose

RÉSUMÉ : La sarcoïdose est une granulomatose systémique mystérieuse. À ce jour, le caractère polygénique avec intervention de gènes impliqués dans l'immunité cellulaire est admis, mais aucun facteur étiologique n'a pu être mis en évidence. En l'absence de marqueur biologique, l'affection reste définie par son aspect histologique. Ainsi, la confrontation anatomoclinique prend ici tout son sens, tant les diagnostics différentiels cliniques et histologiques sont nombreux. La sarcoïdose cutanée est en effet la "grande simulatrice" d'aujourd'hui, caractérisée par son polymorphisme lésionnel.

La place du dermatologue dans la prise en charge de cette maladie est essentielle du fait de la fréquence des manifestations cutanées. Celles-ci sont parfois révélatrices et amènent à chercher des lésions systémiques qui peuvent survenir de manière décalée dans le temps ; le suivi régulier des patients est de ce fait nécessaire. À côté des formes idiopathiques, il faut désormais connaître les formes induites par les biomédicaments dont le pronostic est généralement bon. La gêne esthétique et/ou fonctionnelle peut être majeure, justifiant l'utilisation de traitements lourds comme le méthotrexate et les anti-TNF alpha, après échec des traitements classiques.



→ **E. DELAPORTE**

Service de Dermatologie
et Université de Lille 2,
Hôpital Claude-Huriez, CHRU,
LILLE.

Affection systémique granulomateuse d'étiologie toujours inconnue, la sarcoïdose est caractérisée par la formation de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse [1] résultant d'une réponse immunitaire exagérée sous-tendue par une prédisposition génétique. Tous les organes peuvent être touchés et, dans 80 à 90 % des cas, l'atteinte est ganglionnaire, intrathoracique et pulmonaire. Les localisations cutanées sont moins fréquentes mais notées selon les séries et

les auteurs, entre 25 et 35 % des cas [2]. Lorsque l'atteinte systémique existe, il n'y a aucune corrélation entre l'étendue des lésions cutanées et la sévérité de la maladie. Deux scores d'évaluation de l'activité et de la sévérité de l'atteinte cutanée sont désormais disponibles et vont permettre d'évaluer l'effet des nombreux traitements disponibles avec objectivité [3].

Extrêmement polymorphes, posant souvent un problème de diagnostic différentiel avec d'autres dermatoses (**tableau I**),

Dermite péri-orale	Mycosis fongoïde, lymphomes et pseudo-lymphomes
Lupus miliaire	Eczématides folliculaires
Rosacée granulomateuse	Sclérodermie
Mycobactériose	Lichen
Leishmaniose	Psoriasis
Lèpre	Tumeurs annexielles (syringome, trichoépithéliome)
Syphilis	Maladie de Crohn métastatique
Nécrobiose lipoïdique	Maladie de Whipple
Granulome annulaire	Ichtyose
Engelures	Érythème annulaire centrifuge
Lupus	Pseudo-pelade

TABEAU I : Diagnostics différentiels cliniques de la sarcoïdose.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon

les manifestations cutanées qui peuvent apparaître à tous les stades de la maladie sont parfois révélatrices. Il est donc important de les connaître et de les biopsier au moindre doute. En l'absence de critère diagnostique, une confrontation anatomoclinique est toujours indispensable car le diagnostic de sarcoïdose ne peut être posé avec certitude sur le seul résultat histologique.

Des lésions non spécifiques réactionnelles peuvent également être observées. Il s'agit surtout de l'érythème noueux.

Les manifestations non spécifiques

>>> **L'érythème noueux** est observé en moyenne dans 20 % des cas de sarcoïdose. Il est le plus souvent inaugural ou d'apparition précoce, et la survenue brutale de ce type d'éruption chez une femme jeune – plutôt au printemps – est très évocatrice de sarcoïdose. Cette affection est, avec l'infection streptococcique, la principale cause (11 à plus de 30 % des cas selon les séries) de l'érythème noueux. Celui-ci, lorsqu'il est en rapport avec une sarcoïdose, n'a aucune particularité clinique. Il est dans 75 % des cas associé à des adénopathies médiastinales bilatérales, des polyarthralgies, une anergie tuberculique, un syndrome inflammatoire, une uvéite parfois, le tout réalisant le classique syndrome de Löfgren.

Ce mode de révélation de la sarcoïdose, qui est rarement accompagnée d'autres atteintes viscérales, est d'excellent pronostic et la maladie systémique est souvent spontanément résolutive en moins de 2 ans. L'érythème noueux peut cependant évoluer par poussées successives pendant quelques mois. Rappelons que la biopsie des noues est inutile au diagnostic et que la tomographie thoracique doit être systématique, le caractère normal d'une radiographie thoracique ne permettant pas d'exclure

l'existence d'adénopathies médiastinales et d'un syndrome interstitiel micronodulaire. Par ailleurs, ces atteintes peuvent se révéler secondairement et, de ce fait, l'imagerie devra être renouvelée dans un délai de 1 à 3 mois si le bilan initial de l'érythème noueux est négatif.

>>> **Les autres manifestations non spécifiques** de type érythème polymorphe, vascularite, hippocratisme digital en cas d'atteinte pulmonaire, calcinose cutanée, sont extrêmement rares.

Les atteintes cutanées spécifiques

D'expressions cliniques très variées et distribuées de façon ubiquitaire mais avec une prédilection pour le visage, ces atteintes ont en commun leur fermeté, une couleur prononcée allant du jaune ocre au rouge violacé ainsi qu'un aspect caractéristique à la vitropression qui fait apparaître des grains lupoïdes "sucres d'orge" correspondant aux infiltrats granulomateux. Totalement asymptomatiques, ces lésions évoluent de manière imprévisible durant des mois ou des années et peuvent laisser une cicatrice lorsqu'elles régressent.

1. Les formes fréquentes

● **Les sarcoïdes à petits nodules**

De quelques-uns à plusieurs dizaines et d'une taille allant de 1 à 4 mm de diamètre, ils sont localisés particulièrement sur les paupières, les sillons nasogéniens, la nuque, le thorax et les faces d'extension des membres. Les deux principaux diagnostics différentiels – clinique et histologique – sont la rosacée granulomateuse et le lupus miliaire qui donnent également un aspect jaunâtre en vitropression. Le lichen plan, les syphilides papuleuses, de même que des lésions annexielles comme les syringomes éruptifs et les trichoépithéliomes peuvent prêter à confusion.

● **Les sarcoïdes à gros nodules**

De 5 à 10 mm de diamètre, mais parfois plus gros, ils touchent principalement le visage et les membres supérieurs. Une guérison centrale associée à une évolution périphérique leur confère dans certains cas un aspect annulaire. La biopsie permettra d'éliminer les infiltrats cutanés lymphomateux ou pseudo-lymphomateux, ou encore un lupus érythémateux dans sa forme tumidus. Le diagnostic différentiel d'avec une lèpre peut être délicat, surtout en zone d'endémie [4].

● **Les sarcoïdes en plaques**

Elles sont érythémato-violacées, infiltrantes, de plusieurs centimètres de diamètre, parfois légèrement squameuses en surface ou surmontées de lésions nodulaires. Elles sont fréquemment localisées sur les membres ou les fesses, mais s'observent également au visage où peuvent être notés deux aspects particuliers très évocateurs : le lupus pernio et l'angiolupoïde.

2. Les formes particulières

● **Le lupus pernio** a l'aspect d'une infiltration violacée du nez (avec extension possible aux joues et aux lobes des oreilles), des doigts et des orteils, simulant des engelures. L'absence de douleurs, la chronicité, la persistance en été doivent cependant attirer l'attention, ce d'autant qu'au niveau des doigts et des orteils on peut constater un aspect renflé et boudiné avec atteinte unguéale parfois destructrice. L'examen radiographique doit alors être systématique et mettra en évidence une ostéite kystique asymptomatique des phalanges décrite par Perthes et Jungling. Le lupus pernio est de mauvais pronostic car fréquemment associé à une atteinte de la muqueuse nasale et des voies aériennes supérieures. Sur le plan cutané, l'évolution est souvent très prolongée avec possibilité d'apparition d'ulcérations

parfois mutilantes. Il doit être différencié du lupus érythémateux avec engelures (chilblain lupus).

- **L'angiolupoïde** est une forme intermédiaire entre les sarcoïdes à gros nodules et le lupus pernio. Il s'agit d'une infiltration rouge violacé évoluant lentement, très télangiectasique, localisée dans l'angle interne de l'œil, le sillon nasogénien, la face latérale du nez et survenant surtout chez la femme. L'importance de la composante vasculaire masque l'infiltrat lupoïde qui est difficile à mettre en évidence à la vitropression.

- **Les formes annulaires**

Les sarcoïdes peuvent prendre un aspect serpiginieux, voire annulaire, qui peut faire évoquer un érythème annulaire centrifuge, un granulome annulaire [5], une lèpre ou une syphilis, ce d'autant que ces lésions siègent volontiers au visage.

- **Les sarcoïdes sur cicatrice** sont parfois révélatrices de la maladie ou concomitantes d'une de ses poussées. Cette forme est parfois constatée immédiatement après un érythème noueux inaugural [6]. Toute évolution inflammatoire avec infiltration d'une cicatrice, même très ancienne, doit évoquer une sarcoïdose; de même, il est important, en cas de suspicion de cette maladie ou lors de sa surveillance, d'examiner toute cicatrice quelle que soit l'origine du tissu cicatriciel (traumatisme, intervention chirurgicale, ponction veineuse, vaccin, tatouage, zona, radiodermite, etc.) et de la biopsier en cas de modification. Sur le plan histologique, le granulome peut se constituer autour d'inclusions silicocytiques qui jouent probablement un rôle focalisateur dans le déclenchement de la maladie.

- **Les sarcoïdes hypodermiques**, dites de Darier et Roussy, sont localisées sur le tronc et les extrémités avec un aspect de nodules indolores sous-cutanés

recouverts d'une peau normale ou donnant un aspect en peau d'orange au pincement. Elles se distinguent facilement de l'érythème noueux. Les exceptionnelles formes disséminées peuvent donner un aspect éléphantiasique [7]. Une atteinte systémique est fréquemment associée [8].

3. Les formes rares

Elles sont nombreuses, très trompeuses et font de la sarcoïdose la grande simulatrice d'aujourd'hui [9]. Elles peuvent exceptionnellement être photodéclenchées. C'est généralement l'examen histopathologique qui permet d'en évoquer le diagnostic. Les lésions de la sarcoïdose peuvent être sclérodermiformes, lichénoïdes, psoriasiformes, ichtyosiformes, folliculaires, papulonécrotiques, chalazodermiques, atrophiques, ulcéreuses, tumorales, érythrodermiques, dyschromiques, ce qui explique la longue liste des diagnostics différentiels cliniques (**tableau I**).

Les atteintes du cuir chevelu sont observées plutôt chez les sujets noirs et ont un aspect de plaques alopeciques cicatricielles. Seule la biopsie permet d'en faire le diagnostic. Rappelons les localisations unguéales observées, surtout mais non obligatoirement, dans le cadre du lupus pernio avec atteinte osseuse sous-jacente fréquemment observée. L'atteinte spécifique de la matrice induit des aspects fendillés, striés ou épaissis, voire la destruction totale de l'ongle.

L'atteinte de la muqueuse nasale a déjà été évoquée avec le lupus pernio. Les localisations endobuccales à type d'infiltration diffuse, d'hypertrophie gingivale ou de nodules sont exceptionnelles de même que la macrochéilite, qui s'installe progressivement, sans poussée œdémateuse et qui est volontiers accompagnée d'atteinte pulmonaire ou salivaire. Le caractère précessif ou révélateur de la macrochéilite, comme dans la maladie de Crohn, doit être souligné.

Manifestations cutanées spécifiques et risques d'atteinte systémique

Compte tenu du polymorphisme des manifestations cutanées et de leur apparition possible plusieurs mois ou années après le diagnostic initial, il ne faut pas hésiter à biopsier toute lésion inhabituelle apparaissant chez un patient atteint de sarcoïdose. À l'inverse, lorsque l'atteinte dermatologique est révélatrice, la réalisation d'un examen complet et d'investigations complémentaires à la recherche de localisations viscérales est indispensable. Avec une fréquence variable qui peut aller jusqu'à 30 % des cas, l'atteinte cutanée est parfois totalement isolée. Elle peut le rester mais des localisations systémiques peuvent apparaître avec plusieurs années de décalage, d'où la nécessité de renouveler les examens au moins annuellement.

Si tout patient présentant une sarcoïdose cutanée est susceptible de développer une atteinte systémique, le risque varie selon le type lésionnel : il est important dans le lupus pernio, dans les formes en plaques, à gros nodules, hypodermiques ainsi que dans les atteintes du cuir chevelu et des paupières. En revanche, le risque paraît faible dans les formes à petits nodules, isolées ou associées à une simple atteinte ganglionnaire médiastinale qui régresse spontanément en 1 ou 2 années.

Sarcoïdose et affections dermatologiques

Des réactions granulomateuses ou des sarcoïdoses ont été observées chez des malades présentant un mélanome (avant l'ère des thérapies ciblées, cf. infra), mais le caractère fortuit de cette association n'a pas été éliminé. Par ailleurs, l'induction de certains cas par l'interféron alpha (IFN α) a pu introduire un biais dans l'évaluation de cette association (cf. infra).

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon



Lupus miliaire.



Granulome annulaire disséminé.



Lèpre tuberculoïde.
Cliché du Pr. A. Basset.



Lèpre *borderline* lépromateuse.



Syphilis secondaire.



Leishmaniose lupoïde.



Forme alopécique.



Forme annulaire.



Forme atrophique.



Forme en plaques.



Forme papuleuse.



Forme folliculaire.



Forme nodulaire alopécique.



Forme ichtyosiforme.



Forme en plaques infiltrantes. Notez la disposition le long de la cicatrice



Forme micropapuleuse à distinguer d'une rosacée granulomateuse et d'une dermite péri-orale.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon



Granulome sur tatouage.



Forme ulcéro-nécrotique à distinguer d'une leishmaniose.



Lupus pernio. Atteinte des doigts avec ostéite de Perthes-Jungling.



Gros nodules.



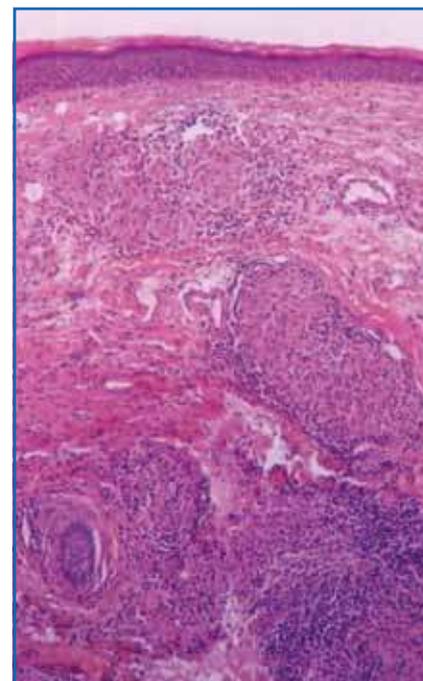
Granulomes lupoides à la vitropression



Forme papulonodulaire.



Lupus pernio. Forme mutilante.



Granulomes histiocytaires avec couronne lymphocytaire HES $\times 100$.



Lupus pernio.



Macrochéilite granulomateuse avec plaque papuleuse.



Sarcoïdose sur cicatrice.



Plaques annulaires lupoïdes. Sarcoïdose systémique.



Plaques et papules. Aspect psoriasiforme par endroits.



Sarcoïdose sur cicatrice.



Sarcoïdose sur cicatrice.



Plaques annulaires

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon

Exceptionnellement, les dermatoses réactionnelles que sont les vascularites leucocytoclasiques, le syndrome de Sweet [10] et le *pyoderma gangrenosum* ont été décrites avec la sarcoïdose, parfois de manière précessive.

Plus récemment, c'est l'association au psoriasis qui a été rapportée, les auteurs pointant, à propos de 7 cas, les similitudes physiopathogéniques (implication des lymphocytes Th1 et Th17) qui peuvent faire évoquer un éventuel facteur déclenchant commun [11]. Cette association ne peut, bien sûr, être retenue qu'après avoir éliminé une forme psoriasiforme de sarcoïdose et une forme induite par un anti-TNF (cf. infra).

Sarcoïdoses induites

Depuis 1987, date à laquelle le premier cas de sarcoïdose induite par l'IFN α a été rapportée, plus de 130 observations ont été décrites [12]. La stimulation de la voie des Th1 permet d'expliquer, chez des sujets prédisposés, cet effet indésirable de l'IFN α . Les manifestations cutanées sont environ deux fois plus fréquentes dans ces formes induites que dans les formes idiopathiques. Les lésions surviennent entre le 15^e jour et le 30^e mois de traitement et, dans 95 % des cas, elles disparaissent ou s'améliorent à l'arrêt ou avec la diminution de posologie. L'induction d'une sarcoïdose survient préférentiellement quand l'IFN est prescrit pour traitement d'une hépatite C, ce qui fait discuter le rôle favorisant de la ribavirine mais également du virus lui-même.

Actuellement, c'est plutôt les sarcoïdoses induites par les anti-TNF qui intéressent les dermatologues du fait de leur multiplication (une cinquantaine de cas à ce jour) [13]. Il s'agit d'un effet paradoxal de ces biomédicaments (comme le psoriasis, l'uvéite antérieure ou certaines maladies inflammatoires des intestins) utilisés avec succès pour traiter les

formes réfractaires [14]. Comme avec l'IFN, la résolution est observée dans la plupart des cas après l'arrêt du traitement. Un second anti-TNF peut être introduit en cas de nécessité car la récurrence n'est pas la règle.

Enfin, les thérapies ciblées du mélanome (ipilimumab, vémurafénib) sont désormais identifiées comme étant également des molécules potentiellement inductrices [15].

Traitement

En l'absence d'étiologie connue, il n'y a pas de thérapeutique spécifique et la corticothérapie générale, quel que soit l'organe atteint, est toujours le traitement de référence. Sa prescription est cependant rarement retenue en première intention pour contrôler les manifestations cutanées spécifiques [16]. Leur prise en charge doit être discutée au cas par cas en prenant en compte l'importance de l'atteinte, le rapport bénéfice/risque des différents traitements envisageables sans oublier la possibilité de régression ou d'amélioration spontanée des lésions. Ainsi, l'abstention thérapeutique est souvent la meilleure des attitudes à proposer.

Dans les formes très localisées, en particulier les sarcoïdes sur cicatrice, la corticothérapie locale paraît être la solution de choix. Dans les sarcoïdoses cutanées isolées étendues ou associées à des atteintes viscérales modérées peu ou pas évolutives, les antipaludéens de synthèse constituent le traitement de première intention. Ils sont également proposés dans un but d'épargne cortisonique en cas de corticodépendance. Si la résistance aux APS est confirmée après arrêt du tabac, avant de proposer une corticothérapie générale ou un immunosuppresseur, différentes solutions peuvent être envisagées [16] comme les cyclines, l'isotrétinoïne, la pentoxifylline, le thalidomide, l'allo-

purinol, le tacrolimus topique, le laser [17], etc. Cependant, ces traitements n'ont pas fait l'objet de validation par des études contrôlées.

En cas d'atteintes cutanéomuqueuses sévères (lupus pernio très évolutif, atteintes distales, lésions ulcéronécrotiques, etc.) corticorésistantes ou corticodépendantes, on propose habituellement le méthotrexate, voire les biomédicaments comme l'apremilast, ou plutôt les anti-TNF α [14] dont l'efficacité sur les lésions cutanées est remarquable, mais modeste sur le plan pulmonaire. Enfin, très récemment, une combinaison d'anti-infectieux actifs sur les mycobactéries a été réévaluée dans un essai randomisé contre placebo comprenant 30 malades. Les résultats encourageants obtenus méritent d'être confirmés à l'aide d'une étude multicentrique [18].

Bibliographie

- VIGNON-PENNAM MD. Sarcoïdose. *Ann Dermatol Venerol*, 2004;131:89-91.
- HAIMOVIC A, SANCHEZ M, JUDSON MA *et al.* Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:699.e1-18.
- ROSENBAUM M, YEUNG H, CHY EY *et al.* Reliability and convergent validity of the cutaneous sarcoidosis activity and morphology instrument for assessing cutaneous sarcoidosis. *JAMA Dermatol*, 2013;149:550-556.
- MORAND JJ, GISSEROT O, CUGILLIERE A *et al.* Sarcoïdose et lèpre : une observation familiale. Difficulté diagnostique et réflexions étiopathogéniques. *Nouv Dermatol*, 1998;17:373-375.
- DALLOT A, VEROLA O, CARADO Y *et al.* Infiltrats granulomateux cutanés: sarcoïdose ou granulome annulaire. À propos de 3 observations. *Ann Dermatol Venerol*, 1986;113:953-956.
- MARCOVAL J, MORENO A, MAÑÁ J. Papular sarcoidosis of the knees: a clue for the diagnosis of erythema nodosum-associated sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*, 2003;49:75-78.
- MIZON-PAGNIEZ I, DELAPORTE E, ALFANDARI S *et al.* Subcutaneous and "elephantine" sarcoidosis successfully treated with chloroquine. *Eur J Dermatol*, 1995;5:310-312.

8. IFTIKHAR A, SUJATA RH. Subcutaneous sarcoidosis: is it a specific subset of cutaneous sarcoidosis frequently associated with systemic disease? *J Am Acad Dermatol*, 2006;54:55-60.
9. FERNANDEZ-FAITH E, MC DONNELL J. Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. *Clin Dermatol*, 2007;25:276-287.
10. DADBAN A, HIRSCHI S, SANCHEZ M *et al*. Association of Sweet's syndrome and acute sarcoidosis: report of a case and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*, 2009;34:189-191.
11. WANAT KA, SCHAFFER A, RICHARDSON V *et al*. Sarcoidosis and psoriasis. A case series and review of the literature exploring co-incidence vs coincidence. *JAMA Dermatol*, 2013;1149:848-852.
12. BUSS G, CATTIN V, SPRING P *et al*. Two cases of Interferon-Alpha-Induced sarcoidosis koebnerized along venous drainage lines: new pathogenic insights and review of the literature of Interferon-induced sarcoidosis. *Dermatology*, 2013;226:289-297.
13. VIGNE C, TEHIB JG, PACHECO YF *et al*. Sarcoidosis: an underestimated and potentially severe side effect of anti-TNF-alpha therapy. *Joint Bone Spine*, 2013;80:104-114.
14. SANCHEZ-CANO D, CALLEJAS-RUBIO JL, RUIZ-VILLAVARDE R *et al*. Off-label uses of anti-TNF therapy in three frequent disorders: Behçet's disease, sarcoidosis, and noninfectious uveitis. *Mediators Inflamm*, 2013 Epub 2013 Aug 1.
15. ADAM A, THOMAS L, BORIES N *et al*. Sarcoidosis associated with vemurafenib. *Br J Dermatol*, 2013;169:181-232.
16. VORSELAARS AD, VAN MOORSEL CH, DENEER VH *et al*. Current therapy in sarcoidosis, the role of existing drugs and future medicine. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2013;12:369-377.
17. BRAUER JA, GORDON SPRATT EA, GERONEMUS RG. Laser therapy in the treatment of connective tissue diseases: a review. *Dermatol Surg*, 2014;40:1-13.
18. DRAKE WP, OSWALD-RICHTER K, RICHMOND BW *et al*. Oral antimycobacterial therapy in chronic cutaneous sarcoidosis. A randomized, single-masked, placebo-controlled study. *JAMA Dermatol*, 2013; 149:1040-1049.

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

Epiduo : une association innovante et efficace dans l'acné

Epiduo est un traitement topique de l'acné associant dans un gel de l'adapalène (0,1 %) et du peroxyde de benzoyle (2,5 %) à une concentration cliniquement déterminée pour fournir une pleine puissance avec un rapport efficacité/tolérance optimale. L'adapalène est actuellement le seul rétinoïde topique à être formulé avec le peroxyde de benzoyle.

Comme l'ont souligné les recommandations du *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne*, l'association peroxyde de benzoyle et rétinoïde topique est la combinaison la plus intéressante pour améliorer l'efficacité du traitement tout en empêchant le développement de résistance aux antibiotiques chez les patients acnéiques. De plus, cette association anti-acnéique permet une amélioration significative des symptômes chez les patients ayant déjà développé une acné résistant aux antibiotiques.

La combinaison de peroxyde de benzoyle et d'un rétinoïde topique est un choix rationnel, car leurs modes d'actions sont synergiques en ciblant trois des quatre facteurs impliqués dans la pathogénie de l'acné, avec un temps de réponse au traitement plus rapide et une efficacité accrue vis-à-vis des lésions inflammatoires et non inflammatoires.

L'efficacité d'Epiduo a été démontrée chez des patients de tout âge, avec un profil de tolérance très satisfaisant. Il assure un contrôle de l'acné à long terme et peut être utilisé pour la prévention des rechutes. Enfin, l'association facilite le traitement et augmente donc l'observance.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Galderma