

## QUESTIONS FLASH

### L'urticaire chronique n'est pas une maladie allergique, qu'est-elle donc ?

E. AMSLER

Service de Dermatologie et Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

**A** lors que la conférence de consensus sur la prise en charge de l'urticaire chronique a statué en janvier 2003 [1] que dans l'urticaire chronique "les étiologies allergiques étaient largement surestimées", en 2011 les patients porteurs de cette maladie se considéraient encore bien souvent à tort "poly-allergiques". Pourtant, le plus souvent, dès l'interrogatoire, le diagnostic d'allergie tombe sans avoir besoin de recourir à des tests allergologiques. Ainsi, la survenue en pleine nuit de plaques d'urticaire, constatées au réveil avant même le petit-déjeuner, élimine une origine allergique alimentaire. Les tests allergologiques sont en général de réalisation délicate dans cette pathologie, car les patients ne peuvent arrêter leur antihistaminique et souffrent souvent de dermatographisme rendant ces tests ininterprétables.

Il n'est pas inutile de rappeler qu'un test positif ne signe pas l'allergie. Un diagnostic d'allergie repose sur une histoire clinique évocatrice survenant après contact avec un allergène potentiel dans un délai court, les tests et les dosages d'IgE spécifiques venant confirmer la suspicion clinique.

Une étude récente portant sur 128 UC et évaluant leur sensibilisation IgE (*prick tests* et/ou IgE spécifiques) retrouve ainsi 46 % de patients avec sensibilisation IgE. Deux patients seulement suspectaient un lien avec un pollen ou un aliment positif en test, néanmoins, l'éviction complète n'apportait pas la

guérison de l'urticaire [2]. Cette étude insiste ainsi sur l'importance d'évaluer la pertinence des tests positifs retrouvés chez ces patients.

L'urticaire chronique est une maladie inflammatoire cutanée au cœur de laquelle on trouve le mastocyte. L'activation innée responsable d'une stimulation chronique du mastocyte est la base de l'urticaire chronique [3]. L'atopie et l'autoimmunité sont deux terrains prédisposant à cette pathologie. Sur ce terrain de mastocytes fragiles ou préactivés, les infections, le stress, certains médicaments et des facteurs physiques entre autres vont pouvoir déclencher des poussées d'urticaire [3].

Depuis quelques années, les publications ont montré la présence d'auto-anticorps anti-IgE ou anti-récepteurs de haute affinité des IgE (FcεRI) chez 30 à 50 % des patients porteurs d'urticaire chronique [4]. Cela peut être mis en évidence *in vivo* par réalisation d'un test au sérum autologue positif chez 1/3 des patients urticariens chroniques avec des extrêmes allant de 4 à 75 % [5]. De façon très récente, des IgE antithyropéroxydase ont été mis en évidence [6]. L'association urticaire chronique maladie auto-immune de la thyroïde est classique, on retrouve ainsi des anticorps antithyroïdes élevés chez un tiers des malades.

Concernant l'atopie, des données prospectives d'interrogatoire portant sur 85 patients atteints d'urticaire chronique notaient 82 % d'antécédents personnels et 70,5 % d'antécédents familiaux d'atopie [7]. Plus récemment, sur 128 urticariens, on notait respectivement 42 % d'antécédents personnels et 55 % d'antécédents familiaux d'atopie. Chez 46 % de ces patients, une sensibilisation IgE était retrouvée [8].

Il reste important d'apporter à ces malades des explications simples et compréhensibles sur leur pathologie.

Le terme d'urticaire chronique idiopathique, c'est-à-dire "relatif à une maladie dont on ne connaît pas la cause" est plus anxiogène que rassurant. La fiche urticaire chronique à destination des patients, téléchargeable sur le site de la SFD, peut les aider à mieux comprendre leur maladie.

#### Bibliographie

1. Conférence de consensus sur urticaire chronique 2003, [www.has-sante.fr/.../docs/application/pdf/urticaire\\_long.pdf](http://www.has-sante.fr/.../docs/application/pdf/urticaire_long.pdf)
2. AUGEY F *et al.* Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 349-353 doi: 10.1684/ejd. 2011; 1285.
3. BERARD F, NICOLAS JF. Compte rendu Journée urticaire chronique, janvier 2010, Lyon.
4. SAINI S *et al.* A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 128: 567-573.
5. KONSTANTINOU GN *et al.* EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*, 2009; 64: 1256-1268.
6. MAURER M *et al.* Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxydase. *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 128: 202-209.
7. NASSIF A. Is chronic urticaria an atopic condition? *Eur J Dermatol*, 2007; 17: 545-546.
8. AUGEY F *et al.* Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 349-353.

### Les corticoïdes systémiques sont contre-indiqués dans l'urticaire, pourquoi ?

E. AMSLER

Service de Dermatologie et Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

**A** lors que les corticoïdes sont largement prescrits dans l'urticaire au

## QUESTIONS FLASH

sens large, cette question peut paraître provocatrice.

Dans l'urticaire aiguë, on a d'un côté des habitudes de prescription fortes (urgentistes, médecins généralistes...) et de l'autre un niveau de preuve bas. Deux études anciennes, datant des années 1995 [1] et 1996 [2], évaluent favorablement l'ajout de prednisone ou prednisolone aux antihistaminiques, en termes de durée d'évolution notamment. Si dans l'urticaire aiguë la prescription de quelques jours de corticoïdes ne pose sans doute pas de problème, le danger réside surtout dans le risque de répétition des cures dans les formes d'urticaires chroniques intermittentes ou récurrentes. De plus, cela laisse à disposition du patient un reliquat de corticoïdes pouvant conduire à une future automédication. Les corticoïdes, de par leur délai d'action, ne sont en aucun cas le traitement d'urgence des réactions anaphylactiques, celui-ci reposant sur l'adrénaline.

Concernant l'urticaire chronique, la conférence de consensus française de janvier 2003 [3] a clairement statué, jugeant que la corticothérapie générale n'a pas de place dans l'urticaire chronique. Pourtant, les corticoïdes sont fréquemment proposés dans les exacerbations dans les articles de mise au point ou de recommandations sur l'urticaire chronique. C'est ainsi le cas dans le consensus européen de 2009, tout en insistant sur le faible niveau de preuve et la non-prescription au long cours [4].

Alors, pourquoi faut-il éviter la corticothérapie dans l'urticaire chronique ?

La première raison est que les corticoïdes ne sont pas curatifs, il n'y a d'ailleurs à ce jour aucun traitement curatif connu à cette pathologie. La prise en charge thérapeutique d'une urticaire chronique repose sur la prise continue d'antihistaminiques qui sont efficaces chez plus de 50 à plus de 80 % des patients.

Le deuxième point est qu'il s'agit par définition d'une pathologie chronique dont l'évolution imprévisible peut être très prolongée. La durée moyenne d'une urticaire chronique est évaluée entre un et cinq ans, mais 40 % des urticaires persistant plus de six mois sont toujours présentes 10 ans plus tard et 20 % le sont toujours après 20 ans d'évolution [3].

Le troisième point découle directement du second. Les corticoïdes n'étant pas dénués d'effets secondaires, ceux-ci sont disproportionnés dans cette pathologie certes invalidante en termes de qualité de vie mais qui reste bénigne. Il n'est pas rare de diagnostiquer une insuffisance surrenalienne plus ou moins prolongée à l'arrêt de la corticothérapie. Les patients perçoivent fréquemment le corticoïde comme plus efficace que les antihistaminiques et le risque d'automédication est grand. A cela viennent s'ajouter les corticoïdes reçus de façon quasi systématique lors des passages aux urgences, par méconnaissance du patient quant à sa pathologie.

Le quatrième point est le risque d'aggravation paradoxale comme en témoigne l'étude d'Augey *et al.* [5]. Sur un petit effectif d'urticaires chroniques résistantes aux antihistaminiques ayant "bénéficié" d'une escalade thérapeutique, l'arrêt de toute corticothérapie générale va avoir un effet favorable. Ainsi, à un an de l'arrêt des corticoïdes on notait six rémissions complètes sans traitement sur dix-sept patients et huit rémissions partielles avec réponse aux anti-H1.

Le dernier point, étroitement lié aux précédents, est le risque imprévisible de corticodépendance. Une étude rétrospective non contrôlée récente revendique l'effet favorable de la prednisone à dose dégressive sur neuf jours devant des poussées d'urticaire chronique [6]. Les résultats peuvent être interprétés d'une toute autre manière et les patients rechutant après la deuxième cure de

prednisone constituent un contingent de patient à risque de développer une cortico-dépendance.

Pour toutes ces raisons, il semble donc important d'éviter au maximum les corticoïdes dans l'urticaire chronique, le défi n'étant pas tant de convaincre les dermatologues que d'en convaincre les patients et leurs médecins...

### Bibliographie

1. POLLACK CV, ROMANO TJ. Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. *Ann Emerg Med*, 1995; 26: 547-551.
2. ZUBERBIER T *et al.* Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol*, 1996; 76: 295-297.
3. Conférence de consensus sur urticaire chronique 2003, [www.has-sante.fr/.../docs/application/pdf/urticaire\\_long.pdf](http://www.has-sante.fr/.../docs/application/pdf/urticaire_long.pdf)
4. ZUBERBIER *et al.* EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*, 2009; 64: 1427-1443.
5. AUGHEY F *et al.* Impact of corticosteroid withdrawal in chronic urticaria: a prospective study of 17 patients. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2008; 135: 21-25.
6. ASERO R, TEDESCHI A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010; 20: 386-390.

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

## Quand évoquer un déficit immunitaire primitif en dermatologie ?

C. HOARAU

Unité transversale d'Allergologie et d'Immunologie clinique, Hôpital Bretonneau, CHRU, TOURS.

**L**es déficits immunitaires primitifs (DIP) sont des maladies rares (sauf le déficit en IgA = 1/500) qui touchent

en France 4 à 6 personnes sur 100 000 habitants (données CEREDIH 2011).

Le diagnostic des DIP repose sur la reconnaissance de leurs complications comme l'infection, l'auto-immunité, le cancer ou l'allergie. Les déficits immunitaires correspondent à une anomalie quantitative ou qualitative d'un composant de l'immunité innée (phagocytose, complément) ou acquise (immunité cellulaire ou humorale). Plus l'atteinte est précoce au niveau de l'ontogénie T ou B, plus le déficit est grave. Les principales étiologies des déficits immunitaires peuvent être classées en :

– **déficit immuno-combiné sévère sans lymphocyte T** : la présentation clinique est ici dominée par la précocité et la sévérité des manifestations infectieuses (germes opportunistes) et une répercussion rapide sur la croissance staturo-pondérale chez l'enfant ;

– **déficit immuno-combiné avec lymphocytes T** : l'apparition des symptômes est plus tardive et associe infection à auto-immunité (anémie hémolytique, thrombopénie), cancer ou allergie ;

– **déficit humoral** : les déficits de l'immunité humorale représentent 70 % des déficits immunitaires. La symptomatologie est dominée par des infections des muqueuses (ORL, pulmonaires ou digestives) ;

– **déficit de la phagocytose** ;

– **déficit du complément**, très fréquemment associé à une pathologie auto-immune.

## DIP et atteinte cutanée

L'ensemble de ces déficits peut entraîner des symptômes cutanés, comme les infections cutanées (impétigo, folliculites, abcès, cellulites, panaris, fistules), mais également des granulomes, des érythrodermies, et également des lésions eczématiformes. Dans certains cas, ce sont des signes cutanés de vascularites ou de maladies auto-immunes qui vont révéler le DIP.

**Les infections cutanées** peuvent être bactériennes, virales ou fongiques. Leurs caractères inhabituels (localisation [marge anale++], récurrences fréquentes, type de germes [notamment opportunistes++]...) doivent faire rechercher :

– un défaut en IgA ou en IgG ou en sous-classe d'IgG,

– un défaut cellulaire (PNN, lymphocytes),

– une anomalie de la phagocytose (quantitatif = agranulocytose ; qualitatif = granulomatose chronique septique, déficit en molécules d'adhérence...),

– une anomalie du complément (C3, C5, C7-9).

La présence d'un **granulome non infectieux** peut révéler :

– une granulomatose chronique septique,

– une ataxie téléangiectasie (ataxie + infection + téléangiectasie + hémopathie)

**Les érythrodermies** sont dues à un déficit immunitaire dans 30 % des cas. Les étiologies à rechercher sont :

– un déficit immunité cellulaire (SCID), un syndrome Omenn (+ alopecie + infection + HSM + adénopathie),

– un syndrome de DiGeorge (dysmorphie faciale + hypocalcémie + cardiopathie,

– un Wiskott-Aldrich (eczéma + infection + hématome + lymphome).

**Les lésions eczématiformes** peuvent également révéler un déficit immunitaire. Mais elles sont difficiles à différencier d'une dermatite atopique, sauf dans le cas d'un Wiskott-Aldrich qui associe en plus des pétéchies ou hématomes secondaires à une thrombopénie et dans la maladie de Bleukley, où les plaques ne touchent pas les plis mais surtout la face, le thorax, les fesses et les membres. Les causes les plus fréquentes sont :

– un défaut en IgA ou en IgG ou en sous-classe d'IgG,

– un défaut cellulaire (SCID),

– une maladie de Bleukley (dysmorphie faciale + abcès cutanés + pneumatocèles + hyper-IgE),

– un Wiskott-Aldrich (eczéma + infection + hématome + lymphome),

– une anomalie du complément (C3, C5, C7-9).

Cependant, l'expression cutanée des déficits immunitaires est rarement limitée à la peau, elle peut également toucher le poumon, le tube digestif, la sphère ORL, le SNC, les os...

### Signes cliniques d'appel

Episodes répétés d'infections ORL ou pulmonaires :

- 8 otites par an chez l'enfant (moins chez l'adulte).
- > 2 sinusites par an chez l'enfant ou l'adulte.
- > 2 pneumopathies par an chez l'enfant ou l'adulte.

Plus de 2 épisodes d'infections sévères.

Infections virales répétées ou chroniques (herpès, zona, verrues).

Nécessité d'un traitement antibiotique cumulé prolongé (> 2 mois par an).

Nécessité d'un traitement antibiotique par voie intraveineuse.

Episodes de fièvre importante inexplicée.

Mycose cutanéomuqueuse persistante après l'âge d'un an.

Diarrhées chroniques.

### Signes associés devant faire suspecter un DIP

Antécédent familial de DIP.

Dilatation des bronches.

Manifestations auto-immunes.

Granulomatose systémique.

Retentissement sur la courbe de croissance ou l'état nutritionnel.

## QUESTIONS FLASH

Les principaux signes cliniques d'appel ou signes associés ont été définis par le CEREDIH.

### Les examens complémentaires doivent comporter en première intention :

- NFS, plaquettes,
- Dosage pondéral des immunoglobulines (l'électrophorèse des protéines sériques n'est pas adaptée si l'on recherche un déficit en Ig) ;

### et selon le contexte :

- étude du complément (CH50, C3 et voie terminale),
- étude des sous-populations lymphocytaires,
- étude des sous-classes d'immunoglobulines (pas avant deux ans et si atteinte des muqueuses associées ++ et dosage IgG normal,
- réponses aux vaccins (anticorps téta-nos, hœmophilus, pneumocoque),
- IgE.

Les examens fonctionnels (métabolisme oxydatif des polynucléaires neutrophiles, prolifération/activation des lymphocytes T ou B, étude de l'axe IL12/INF $\gamma$ ...) doivent être discutés avec un immunologiste référent (voir coordonnées sur le site du CEREDIH).

**En conclusion**, le plus dur est d'y penser ! Mais devant les infections inhabituelles de la peau, un granulome récidivant ou un eczéma atypique, il faudra systématiquement rechercher des antécédents ou signes d'infections extracutanées (pneumopathie, otite moyenne ou aiguë, sinusite, diarrhée chronique...), des épisodes de fièvre récurrente, regarder la courbe de croissance staturopondérale et rechercher une dysmorphie évocatrice de syndrome spécifique, puis orienter les explorations complémentaires selon le contexte clinique pour éliminer un déficit immunitaire.

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

## Sérologie lupique

M. DANDURAND

Service de Dermatologie, CHU, NIMES.

**L**es anticorps antinucléaires (AAN) constituent un groupe hétérogène d'anticorps réagissant avec divers complexes de la cellule : noyau, cytoplasme et membranes. Leur recherche a un intérêt majeur dans le diagnostic du lupus systémique (LES).

### Anticorps antinucléaires

La technique de référence de détection reste l'immunofluorescence indirecte (IFI) utilisant des cellules tumorales Hep-2. Le seuil de positivité est de 1/80 à 1/160. Un taux faible de 1/80 peut être observé chez des sujets normaux (5 à 10 %) en fonction du sexe (femme), de la prise de médicaments, de l'âge (sujets âgés) et des antécédents de maladie auto-immune. En cas de positivité, il faut chercher la présence d'anticorps spécifiques d'acides nucléiques et de nucléoprotéines ou anticorps insolubles, et d'anticorps spécifiques d'antigènes solubles de nature ribonucléoprotéique. L'aspect de la fluorescence peut orienter : homogène pour les anti-ADN et mouchetée pour les AAN solubles. L'identification et la quantification des AAN au cours du LES repose essentiellement sur des techniques immuno-enzymatiques (ELISA).

### Valeurs diagnostique et pronostique des AAN

#### >>> AAN totaux

Présents dans 98 % des LES, ils ont une grande sensibilité mais peu de spécificité. Leur valeur prédictive positive est faible. Les taux dont l'évolution n'a aucun intérêt pronostique sont habituellement très élevés aux cours des LES.

#### >>> Anticorps insolubles

Les anti-ADNn sont constitués d'IgG de forte affinité et sont spécifiques du LES. Ils sont présents à un moment de l'évolution dans 90 % des cas. Une augmentation rapide des taux est corrélée avec l'évolutivité de la maladie et la survenue possible d'une complication viscérale, notamment rénale. Les anti-histones, caractéristiques des lupus induits, sont aussi présents dans 70 % à 80 % des LES. Ils n'ont pas d'utilité pratique. Les anti-nucléosomes reconnaissent des structures formées par l'ADN et des histones. Ils précèdent la survenue d'anti-ADNn. Présents dans 85 % des cas et très spécifiques du LES, ils sont utiles au diagnostic précoce et sont recherchés en l'absence d'anti-ADNn. Ils jouent un rôle pathogène et sont associés à la survenue de glomérulonéphrites.

#### >>> Anticorps solubles (ECT OU ENA)

Ces anticorps, souvent associés, sont pour la plupart détectés par des tests ELISA. Les comparaisons des résultats entre différents fabricants et laboratoires ne sont pas possibles : seuils de positivité différents et absence de standardisation. Le suivi de leur taux n'a pas d'intérêt. Les anti-Sm présents dans 30 % des LES sont très spécifiques. Ils n'ont pas de valeur pronostique (atteintes viscérales et évolutivité). Ils sont souvent associés aux anti-RNP. Les anti-U1-snRNP ou anti-RNP, marqueurs du syndrome de Sharp, sont retrouvés dans 20 % des LES. Ils n'ont pas de valeur pronostique. Les anti-SSA, marqueurs du syndrome de Gougerot-Sjögren, sont positifs dans 70 à 90 % des lupus érythémateux subaigus, 30 % des LES et chez 3 % des sujets normaux. Ces anticorps sont à l'origine des manifestations cutanées et cardiaques (BAV) du lupus néonatal. Leur taux chez la femme enceinte pourrait constituer un critère de risque de survenue d'un BAV. Une recherche spécifique doit être réalisée en cas de suspicion de lupus même en



l'absence d'AAN en IFI. **Les anticorps anti-PCNA** sont présents dans moins de 5 % des LES. Ils témoigneraient d'une atteinte rénale grave ou d'atteintes neurologiques. Ils sont peu recherchés.

### >>> Anticorps anti-C1q

Ils sont observés dans 30 à 60 % des LES. Leur présence est un indicateur d'atteinte rénale avec une valeur prédictive positive et négative de 60 % et 100 %. Leur taux, prédictif de l'atteinte rénale, est corrélé à son évolutivité.

### >>> En pratique

1. La présence d'AAN constitue, quel que soit le type, un critère diagnostique de LES.
2. La surveillance des taux d'anti-ADNn se fait tous les 6 à 12 mois en l'absence d'évolutivité clinique. Elle est rapprochée toutes les 6 à 12 semaines en cas d'augmentation rapide et importante. Une recherche d'antinucléosomes et/ou d'anti-C1q peut alors être proposée. Il n'y a pas d'indication thérapeutique en l'absence de signes cliniques.
3. Le suivi doit s'effectuer dans un même laboratoire et avec les mêmes techniques.
4. Une recherche d'anti-nucléosomes peut être faite en cas de LES sans anti-ADNn.
5. La présence d'anti-SSA chez une femme enceinte doit faire rechercher des troubles de la conduction cardiaque chez le fœtus.
6. La baisse des fractions C3/C4 du complément est un témoin de l'activité du LES, mais n'est pas prédictif d'une poussée aiguë.
7. Les anticorps antiphospholipides (anticoagulant lupique/anticardioline/anti-β2GP1) exposent au risque de thromboses vasculaires artérielles, veineuses, viscérales ou cutanées, et aux complications obstétricales.

L'interprétation de la "sérologie" lupique, individuelle, doit prendre en compte les différents facteurs immunologiques, biologiques et cliniques. L'avenir repose sur la mise en évidence précoce de biomarqueurs diagnostiques et pronostiques par utilisation de nouvelles technologies à grande échelle : association génomiques, profil d'anticorps, voies de signalisation.

## Lupus cutané : actualités

M. DANDURAND

Service de Dermatologie, CHU, NIMES.

**S**euls quelques éléments cliniques et thérapeutiques des formes de lupus à expression cutanée prédominante : lupus chronique et lupus subaigu, seront abordés dans ce chapitre.

### Lupus érythémateux chronique (LEC)

#### >>> Quelle est la fréquence du LEC ?

La fréquence des formes chroniques de lupus par rapport aux formes aiguës est difficile à apprécier : fréquence identique probable. Le lupus discoïde (LCD) représente 80 % des formes chroniques et est trois fois plus fréquent que les formes subaiguës même si on ne tient pas compte des formes dites "tumidus".

#### >>> Quel est le risque d'évolution vers un LES ?

Le LEC est en fréquence le premier signe de LES. Le risque de développer un LES chez un malade ayant un LCD est apprécié autour de 20 %. Les différentes études semblent montrer des chiffres légèrement supérieurs, entre 23 et 28 %. Cette évolution se fait dans 70 % des cas dans un délai de cinq ans. Une étude suédoise récente retrouve 10 % de LES à un an et 17 % à trois ans. Les facteurs de risque d'évolutivité

vers un LES sont cliniques, biologiques et immunologiques : formes étendues débordant l'extrémité céphalique avec atteinte du tronc (risque X 4-10), présence d'arthralgies ou d'arthrites, et érythème périunguéal ; anémie, leucopénie, VS élevée ; taux élevé d'AAN.

#### >>> Le traitement précoce du LCD diminue-t-il le risque d'évolution vers un LES ?

Une seule étude a permis d'observer un allongement du délai d'évolution vers un LES avec un traitement par hydroxychloroquine. Il était de plus observé une moindre fréquence de leucopénie, de lymphopénie et de protéinurie. Ces éléments plaident en faveur d'un traitement précoce éventuellement optimisé par l'arrêt d'un tabagisme associé.

#### >>> LEC, formes cliniques.

Les formes "hypertrophiques" sont de diagnostic difficile lorsque les lésions sont localisées et uniques, ou parfois très atypiques à type de kérato-acanthomes. Le diagnostic clinique et histologique peut se poser avec des kératoses actiniques et des carcinomes épidermoïdes *in situ*. La confrontation anatomoclinique et l'IMF cutanée peuvent aider.

#### >>> Le lupus érythémateux tumidus est-il une forme clinique de LEC ?

C'est l'avis de la plupart des auteurs. Le LET est cependant souvent classé comme une forme à part de lupus appelé "lupus intermittent", caractérisé par une photosensibilisation avec phénomène de Koebner, une positivité retardée des photo-tests dans 70 % des cas, et une évolution bénigne sans signes systémiques. D'autres le classent comme une forme dermique de LEC associée à des dépôts de mucine comprenant : infiltration lymphocytaire bénigne (Jessner), LET et mucinose papulonodulaire. D'autres, enfin, en font une entité séparée : absence d'anomalies cliniques ou immunologiques associées, absence d'évolution vers un LES. L'intérêt de classer les malades dans ce dernier cadre est de ne pas porter un diagnostic potentiellement angoissant.

## QUESTIONS FLASH

>>> **Les engelures lupiques.** Il s'agit d'une forme de LEC. Des engelures lupiques peuvent survenir dans un contexte familial. Il s'agit d'engelures évoluant depuis l'enfance. Ces engelures à transmission dominante sont en rapport avec une mutation du gène TREX-1 qui est en cause dans la survenue de LES et du syndrome d'Aicardi-Goutières. Ce syndrome est responsable d'une encéphalopathie congénitale grave qui s'associe à des engelures lupiques parfois sévères et à la survenue de LES. Engelures lupiques, manifestations de LES et/ou encéphalopathie peuvent s'observer au sein d'une même famille. La survenue d'engelures peut être associée à la présence d'anticorps antiphospholipides, notamment dans le cadre d'un LES.

### Lupus érythémateux subaigu (LESA)

La survenue d'un LESA doit faire rechercher une étiologie médicamenteuse et plus rarement un cancer. La fréquence des formes induites médicamenteuses est sous-estimée : 12 % dans une série de 90 cas. Elles associent des lésions cutanées typiques avec des anticorps anti-SSA. Le LESA induit survient chez des sujets plus âgés et se caractérise par l'étendue des lésions cutanées (membres inférieurs et face : *rash* malaire), par la présence d'éléments en cible de type érythème polymorphe, ou bulle, voire vascularite ; par l'absence de lésions viscérales et par l'évolution régressive en 4 à 28 semaines. Les principaux médicaments en cause sont les traitements à visée cardiovasculaire dont les inhibiteurs calciques, les antifongiques (terbinafine), les chimiothérapies, les biothérapies (anti-TNF).

Treize cas au moins de LESA associés à des cancers ont été rapportés : principalement du poumon et du sein. Le rôle déclenchant d'une chimiothérapie doit toujours être évoqué.

### Lupus cutané : traitement

Les APS et surtout l'hydroxychloroquine (adaptée au poids idéal) sont le traitement de première intention. La résistance aux APS doit faire rechercher une prise inadéquate (dosage de l'hydroxychloroquinémie) ou une interférence médicamenteuse (inhibiteurs de la pompe à protons). L'association à la quinacrine peut s'avérer efficace. Le thalidomide reste en France le traitement de seconde intention. Le lénalidomide, molécule proche du thalidomide et dont l'action anti-TNF est 200 fois supérieure, peut être utilisé en cas de neuropathie. Le risque de thromboses avec ce produit impose des mesures de prévention (anti-agrégant/anticoagulant). La place du traitement local par tacrolimus se précise : intérêt surtout dans les formes précoces, œdémateuses ou inflammatoires et pendant une durée limitée de quelques semaines ou mois en raison d'une perte d'efficacité. L'arrêt du tabac dont le rôle néfaste semble se confirmer (déclenchement, aggravation, résistance au traitement, amélioration au sevrage) doit impérativement être proposé et, si possible obtenu, avant instauration de traitements source d'effets secondaires graves.

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

### Quand rechercher des anticorps antiphospholipides ?

F. PELLETIER

Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint-Jacques, BESANÇON.

Un anticorps antiphospholipide (APL) peut être de deux natures différentes :

– soit un anticorps dirigé contre les phospholipides membranaires de type anticoagulant circulant lupique (synonyme de lupus anticoagulant) ou un anticorps anticardiolipine,  
– soit un anticorps dirigé contre leurs cofacteurs protéiques : anticorps anti-β2GP1.

D'autres APL existent, mais ne sont recherchés que dans des situations cliniques particulières : anticorps anti-annexine V, anticorps antiphosphatidylsérine...

Les principales circonstances associées à la présence d'un anticorps APL sont résumées ci-dessous (**tableau I**), mais la seule présence d'un anticorps APL n'est pas synonyme de thrombose. Parfois, lors d'un bilan préopératoire, la découverte d'un TCA allongé, ou lors d'un bilan de grossesse, une sérologie syphilitique dissociée (TPHA – VDRL +) permettent d'évoquer la présence d'anticorps APL.

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est défini par l'association d'événements thrombotiques artériels ou veineux et/ou obstétricaux associés à la présence durable d'anticorps antiphospholipides. Les critères actuels ont été révisés en 2006 : ils associent obligatoirement un critère clinique et un critère biologique.

- Maladies auto-immunes et affections voisines : lupus, connectivites, polyarthrite, sclérodémie systémique, vascularites, diabète insulino-dépendant.
- Tumeurs solides, hémopathies.
- Médicaments : INF-α, anti-TNFα, bêtabloquants, phénothiazines, quinidiques...
- Maladies infectieuses : syphilis, maladie de Lyme, endocardite infectieuse, infection VIH, hépatites B et C.

**TABLEAU I :** Principales circonstances associées à la présence d'un APL.

Thrombose veineuse de siège inhabituel.  
 Première manifestation artérielle < 45 ans.  
 Mort fœtale.  
 Plus de trois avortements spontanés précoces.  
 Thrombopénie inexpiquée.  
 Eclampsie ou prééclampsie.  
 Végétation cardiaque de cause inconnue.

**TABLEAU II:** Exemples de situations cliniques où la recherche d'anticorps antiphospholipides est indiquée.

Le SAPL au sens strict est observé dans le SAPL primaire par définition, le SAPL associé au lupus, mais également dans le SAPL associés aux hémopathies et cancers solides, voire plus rarement dans les formes associées à un traitement inducteur.

Les signes cutanés associés au SAPL sont le livédo ramifié, les ulcérations des membres inférieurs et l'anétodermie, les thromboses superficielles, les nécroses cutanées extensives, les ischémies digitales extensives, les orteils pourpres ainsi que les hémorragies en flammèches.

En résumé, il convient de rechercher des anticorps APL (**tableau II**):  
 – devant toute thrombose non inflammatoire, même en présence d'autres facteurs de risque (tabac, obésité, alitement prolongé),  
 – mais aussi devant d'autres manifestations cliniques qui ne s'accompagnent pas d'une thrombose histologique, telles que par exemple un livédo ramifié généralisé.

**Bibliographie**

1. FRANCES C, NIANG S, LAFFITTE E *et al.* Dermatologic manifestations of antiphospholipid syndrome. Two hundred consecutive cases. *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 1785.

2. MIYAKI S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*, 2006; 4: 295-306.  
 3. RUIZ-IRASTORZA G, CROWTHER M, BRANCH W *et al.* Antiphospholipid syndrome. *Lancet*, 2010; 376: 1498-1509.

**Quand rechercher une cryoglobulinémie ?**

**F. PELLETIER**

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Jacques, BESANÇON.

Les cryoglobulinémies sont à l'origine de vascularites cryoglobulinémiques avec atteinte des vaisseaux de petits et moyens calibres. Il s'agit d'une immunoglobuline de caractère monoclonal ou polyclonal précipitant à basse température et se dissolvant lors du réchauffement.

La triade clinique classique associe un purpura vasculaire, des arthralgies et une asthénie, mais d'autres atteintes sont fréquentes comme l'atteinte du système nerveux périphérique (polyneuropathie

sensitive ou sensitivo-motrice distale) ou l'atteinte rénale (glomérulonéphrites membranoprolifératives). Néanmoins, il s'agit souvent d'une anomalie biologique qui reste asymptomatique.

On distingue les cryoglobulines monoclonales (type I) qui se composent d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale unique IgM, voire IgG, et les cryoglobulines mixtes (types II et III): les cryoglobulinémies de type II se composent de deux types d'Ig, l'une monoclonale (IgM ou IgG) et les autres polyclonales et les type III de complexes d'Ig polyclonales (IgM ou IgG).

Le virus de l'hépatite C est la cause majeure des cryoglobulinémies mixtes. De nombreuses causes ont été identifiées et sont résumées dans le **tableau I**.

**Bibliographie**

1. CACOUB P, SENE D, SAADOUN D. Les cryoglobulinémies. *Rev Med Interne*, 2008; 29: 200-208.  
 2. RAMOS-CASALS M, STONE JH, CID MC *et al.* The cryoglobulinaemias. *Lancet*, 2011 DOI: 10.1016/S0140-6736 (11) 60242-0.

Hémopathies malignes (cryoglobuline type I ou II)	Maladies systémiques ou auto-immunes (cryoglobuline type I ou II)	Maladies infectieuses (cryoglobuline type II ou III)
Myélome	Syndrome Gougerot-Sjögren	Hépatite C
Maladie de Waldenström	Lupus érythémateux systémique	Hépatite B, VIH
Plasmocytome	Sclérodermie	EBV, CMV, adénovirus
Lymphome B	Cirrhose biliaire primitive	Endocardite
Leucémie lymphoïde chronique	Thyroïdite	Syphilis
	Maladie cœliaque	Maladie de Lyme, brucellose
	Vascularite	GNA post-streptococcique
	Polyarthrite rhumatoïde	Paludisme
	Sarcoïdose	Toxoplasmose

**TABLEAU I:** Principales étiologies des cryoglobulinémies.

## QUESTIONS FLASH

### Les angioédèmes bradykiniques

F. PELLETIER

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Jacques, BESANÇON.

Un angioédème (AO) est défini cliniquement par un gonflement localisé, de début brutal, des tissus sous-cutanés ou sous-muqueux. L'AO, non érythémateux, est le plus souvent de localisation hypodermique. Les symptômes associés sont une sensation de tiraillement ou de tension, mais habituellement pas de prurit.

Parmi les AO, il faut distinguer d'une part les AO mastocytaires (histaminiques), et d'autre part les AO bradykiniques.

Les AO histaminiques sont les plus fréquents. Ils sont associés à une urticaire qui par définition s'accompagne de lésions érythémato-papuleuses fugaces et migratrices prurigineuses. Sa durée est de quelques heures et les traitements antihistaminiques et corticoïdes sont efficaces de façon rapide. Leur traitement au long cours s'accompagne de récurrences cliniques qui résistent parfois aux traitements antihistaminiques à fortes doses.

Les AO bradykiniques s'opposent point par point aux caractéristiques des AO histaminiques : il n'y a jamais d'urticaire associée, mais un *rash* réticulaire peut précéder l'AO. Il s'accompagne souvent d'une atteinte digestive contemporaine de l'épisode ou survenant à distance. Les crises durent habituellement de 2 à 5 jours. Le médiateur des ces AO, la bradykinine, est un peptide qui possède une puissante activité vasodilatatrice en se fixant sur leurs récepteurs B2 vasculaires.

Parmi les AO bradykiniques (**tableau I**), on distingue :

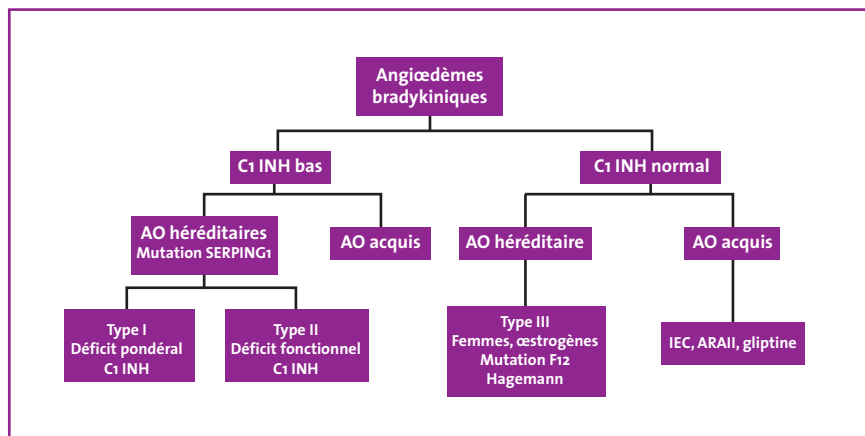


TABLEAU I : Arbre décisionnel devant un angioédème bradykinique.

– les AO héréditaires par déficit en C1 inhibiteur, liés à une mutation du gène SERPING1 (type I déficit pondéral, type II déficit fonctionnel). La prévalence est d'un sujet sur 10 000 à un sujet sur 50 000 atteints. Il n'existe pas de prédisposition liée au sexe ou à l'ethnie.

– Les AO de type III héréditaires (C1 INH normal) touchent essentiellement les femmes d'une même famille et sont liés aux œstrogènes. Ils sont liés dans 15 % des cas à la mutation F12 du facteur Hagemann.

– Les AO médicamenteux : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, gliptines...

Les signes cliniques faisant évoquer un AO bradykinique sont : des œdèmes cutanés volontiers localisés aux extrémités, des crises douloureuses abdominales (70 à 80 % des patients) s'exprimant par des coliques, nausées, vomissements, diarrhées pouvant conduire à des explorations abdominales inutiles, et les crises d'œdèmes laryngés qui touchent plus de 50 % des patients qui présentent un AO héréditaire. Un AO laryngé peut entraîner rapidement (en moins de 4 heures) une obstruction totale des voies respiratoires pouvant ainsi être mortelle.

Les signes de gravité d'un AO bradykinique sont les suivants : un œdème laryngé, une crise abdominale avec EVA

supérieure à 5 et toute crise survenant au niveau du visage.

Le traitement d'urgence de la crise sévère repose sur le concentré de C1INH à la dose de 20 U/kg par voie intraveineuse ou 30 mg d'Icatibant par voie sous-cutanée.

Les AO bradykiniques sont une pathologie à connaître car elles restent largement sous-diagnostiquées, notamment en raison du caractère non spécifique de leurs manifestations cliniques.

#### Bibliographie

1. BORK K, MENG G, STAUBACH P *et al.* Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med*, 2006; 119: 267-274.
2. NUSSBERGER J, CUGNO M, AMSTUTZ C *et al.* Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet*, 1998; 351: 1693-1697.
3. DAVIS AE. Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2006; 26: 633-651.

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



## Immunomodulateurs topiques (tacrolimus, imiquimod)

D. TENNSTEDT

Service de Dermatologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc (UCL), BRUXELLES.

### Tacrolimus (et pimécrolimus)

Le tacrolimus (Protopic) est disponible sous forme d'onguent à 0,03 % et à 0,1 %. Ce produit est commercialisé dans la plupart des pays européens.

Un autre immunomodulateur topique, le pimécrolimus (Elidel), est commercialisé sous forme de crème à 1 % dans la plupart des pays européens à l'exception de la France.

Il s'agit de deux immunomodulateurs topiques ayant un intérêt particulier et démontré dans le traitement de la dermatite atopique. Ils agissent en inhibant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, en limitant la production de calcinurine et ont également une action directe au niveau des cellules dendritiques. L'indication classique de ces deux immunomodulateurs est la dermatite atopique modérée à sévère. Ils auraient "une puissance" comparable à un dermocorticoïde topique de classe 3.

Si on les compare aux dermocorticoïdes, le principal avantage des immunomodulateurs topiques consiste en une absence d'atrophie et d'effet acnéigène.

En pratique, l'application de ces immunomodulateurs est possible sur l'ensemble du tégument. Cependant, la tolérance au niveau des muqueuses n'est pas toujours parfaite.

Le principal intérêt consiste en une "épargne" de corticostéroïdes locaux. Une thérapeutique intermittente est pos-

sible, voire recommandée. Ils peuvent également être utilisés chez les "corticophobes". Très peu de cas de sensibilisation allergique ont été rapportés vis-à-vis de ces deux molécules.

#### 1. Indications

La dermatite atopique est, à l'heure actuelle, la seule affection pour laquelle il existe une AMM. De nombreuses études cliniques ont été validées à ce sujet, tant chez l'adulte que chez l'enfant de plus de deux ans.

Hors AMM, de nombreuses autres dermatoses "corticosensibles" peuvent être traitées à l'aide de ces immunomodulateurs : dermatite périorale, dermatite séborrhéique, lichen plan, lichen scléreux, vitiligo, *pyoderma gangrenosum*, nécrobiose lipéidique ulcérée ou non (fig. 1 à 3).

#### 2. Contre-indications et effets secondaires

Les immunomodulateurs topiques doivent être évités en cas d'infection virale cutanée : herpès, zona, varicelle, *molluscum contagiosum*...

La grossesse et l'allaitement constituent des contre-indications relatives, car il



FIG. 1 : Nécrobiose lipéidique ulcérée évoluant depuis plus d'1 an.



FIG. 2 : Idem après 15 jours de traitement par tacrolimus topique.



FIG. 3 : Idem après 30 jours de traitement.

n'existe pas suffisamment de données dans la littérature à ce sujet.

Les principaux **effets secondaires** sont les suivants :

- sensation de brûlure ou de prurit chez 40 à 50 % des patients avec amendement spontané après environ 2 à 3 semaines d'application,
- folliculite et érythème maculo-papuleux,

## QUESTIONS FLASH

- induction de rosacée,
- intolérance à l'alcool,
- paresthésie aux sites d'application.

Des cas de toux ont également été rapportés.

### Imiquimod

L'imiquimod (Aldara) est disponible sous forme de crème dosée à 5 %. En un premier temps, il a été proposé comme traitement topique des verrues anogénitales (condylomes). Cette molécule n'a aucune action antivirale directe, mais stimule l'immunité cellulaire *via* les récepteurs de type TOLL et augmente la synthèse et la migration d'un grand nombre de cytokines (notamment IL-12 et interféron alpha). Elle entraîne également l'induction et l'apoptose des cellules tumorales et cellules épithéliales infectées par des virus de type HPV.

#### 1. Indications classiques

Dans le traitement des verrues anogénitales, l'imiquimod est appliqué à raison de trois soirs par semaine jusqu'à disparition complète des lésions (maximum 16 semaines). Il est recommandé de laver soigneusement la région après 8 à 10 heures d'application.

Les autres indications sont le traitement topique du carcinome basocellulaire superficiel et des kératoses actiniques superficielles. Pour la thérapeutique du carcinome basocellulaire, les applications doivent être réalisées cinq soirs consécutifs par semaine pendant six semaines. Pour ce qui est des kératoses actiniques non hyperkératosiques du visage et du cuir chevelu, l'imiquimod est recommandé à raison de trois fois par semaine pendant quatre semaines. En cas de persistance, une nouvelle cure de quatre semaines peut être proposée.

Il faut expliquer au patient comment appliquer le produit, en couche mince

sur la zone à traiter en débordant d'environ un centimètre. Il convient également d'éviter le contact avec les yeux, les lèvres et les narines. L'exposition solaire représente une contre-indication relative.

D'autres indications ont également été décrites : maladie de Bowen, maladie de Paget extra-mammaire, maladie de Dubreuilh, chéloïde...

#### 2. Effets secondaires

Différents effets secondaires sont rapportés :

- picotements,
- douleurs, sensations de brûlure,
- érythème et réaction inflammatoire cutanée ± intense (**fig. 4A et 4B**),
- plus rarement tuméfaction, croûtes, vésicules, ulcérations.

Exceptionnellement, des phénomènes de résorption de la molécule peuvent entraîner une irritabilité générale, de la fatigue, des sentiments de malaise, une



**FIG. 4A :** Kératoses actiniques profuses du crâne après 3 semaines de traitement par imiquimod topique : irritation majeure.



**FIG. 4B :** Disparition des kératoses et guérison après arrêt du traitement topique.

sécheresse buccale ainsi que des symptômes pseudo-grippaux.

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

## Au cours des infections HPV, quand prescrire une anoscopie ?

### I. BOURGAULT VILLADA

Service de Dermatologie, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt ; UVSQ, VERSAILLES.

**L**e canal anal mesure 3 à 4 cm de longueur et est recouvert d'un épithélium malpighien pluristratifié. Comme dans le col de l'utérus, il existe une jonction de cet épithélium avec un épithélium glandulaire monocouche, ici celui du rectum. C'est cette jonction qui est la cible de l'infection par HPV. Les HPV doivent bénéficier d'une brèche de l'épithélium pour atteindre leur cible : la cellule souche épithéliale. Après leur

multiplication sous forme épisodale, les HPV à haut risque de transformation maligne s'intègrent dans le génome de l'hôte et transforment les cellules infectées en cellules tumorales.

À l'examen anatomopathologique de ces lésions à partir de la biopsie, on définit différents stades : les lésions de bas grades (condylomes, néoplasies anales intra-épithéliales de grade 1 ou AIN1), les lésions de haut grade (AIN2-3), selon la hauteur de l'épithélium envahi par les cellules tumorales. Le cancer du canal anal représente 1,5 % des cancers digestifs et les cancers épidermoïdes sont HPV-induits dans 90 % des cas. Son incidence est de 1 à 3/100 000/an dans la population générale et de 75/100 000/an chez les patients VIH+. Les HPV impliqués sont préférentiellement HPV16, 33, 52, 31, et 6 et 11 impliqués surtout dans les infections HPV multiples. Six à 10 % des AIN2-3 évoluent vers le cancer invasif, 13 à 50 % chez les patients VIH+, d'où l'intérêt évident d'un dépistage de ces AIN 2-3. Ce dépistage se fait par le toucher rectal, la pratique d'une cytologie anale et d'une anoscopie. La cytologie est une méthode de triage, qui comme dans les CIN permet d'orienter la conduite à tenir, mais sa valeur prédictive positive est faible (38 %), ainsi que sa valeur prédictive négative (46 %) chez le VIH+ pour détecter une AIN.

L'anoscopie est donc un examen indispensable au dépistage des lésions anales induites par HPV. Il existe deux types d'anoscopie : standard sans grossissement, qui permet de dépister les lésions exophytiques ou en relief (condylomes, AIN, cancer) et de haute résolution avec un grossissement de 40, de loin la meilleure technique pour dépister les AIN après coloration à l'acide acétique ou au lugol qui oriente les biopsies.

**Chez les patients VIH+**, les indications de l'anoscopie pratiquée une fois par an sont les suivantes (rapport Yeni 2010) : en présence de condylomes acuminés (CA)

ano-génitaux, en cas de rapports anaux réceptifs homo- ou hétérosexuels, chez les femmes ayant une CIN. En effet, les CA sont associés à une AIN1 dans 54 % des cas et à une AIN2-3 dans 47 % des cas. Le portage d'HPV est de 72 à 90 % et la prévalence des AIN2-3 de 18 à 52 % chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.

**Chez les patients immunodéprimés**, les mêmes indications de l'anoscopie doivent être suivies.

**Chez les patients non VIH+ et non immunodéprimés**, on réalise une anoscopie en cas de CA péri-anaux et en cas de rapports anaux réceptifs homo- ou hétérosexuels. En effet, les CA endocanalaux sont un facteur de rechute des CA cutanéomuqueux et une association avec une AIN est possible. Le portage d'HPV est de 57 à 61 % et la prévalence des AIN2-3 de 25 % chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.

Plusieurs questions se posent : l'anoscopie est-elle indiquée en cas de lésions HPV vulvaires ou vaginales ? En cas de CIN (8 % d'AIN2-3 ont été dépistées au cours de CIN2-3) ? En cas d'antécédents de maladie sexuellement transmissible ? En cas de fistules, fissures, hémorroïdes anales ?

## Vaccins anti-papillomavirus : quel vaccin choisir ?

### I. BOURGAULT VILLADA

Service de Dermatologie, Hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt; UVSQ, Versailles.

**L**es vaccins anti-HPV ont pour but de générer des anticorps qui empêcheront les virus d'atteindre leurs cibles : les cellules souches épithéliales des épithéliums malpighiens muqueux. Il existe environ 150 HPV séquencés à

ce jour. Les plus fréquents à bas risque de transformation maligne des cellules qu'ils infectent sont les HPV 6 et 11, responsables des condylomes. Les HPV à haut risque de transformation les plus fréquents sont HPV16 (et proches de lui, HPV31, 33) et HPV18 (et proche de lui HPV45). Les HPV haut risque dans la population française sont retrouvés dans les lésions du col de l'utérus de bas grade dans 35,6 % des cas, dans les lésions de haut grade dans 88,7 % des cas et dans les cancers invasifs dans 85,6 % des cas.

Les vaccins sont formés de particules virales vides (*virus-like particle* ou VLP) qui miment la particule virale et sont capables de générer des anticorps neutralisant le virus à des taux circulants très élevés 80 à 100 fois plus importants que les anticorps sériques retrouvés après une infection naturelle. Deux vaccins, remboursés à 65 %, existent sur le marché : le Gardasil, quadrivalent, incluant les VLP d'HPV6, 11, 16 et 18, et le Cervarix, incluant les VLP d'HPV16 et 18. Les deux vaccins s'administrent par voie intramusculaire, trois doses. Le Gardasil contient un adjuvant alun et le Cervarix contient de l'ASO<sub>4</sub>, adjuvant lipidique. Les taux de protection des vaccins vis-à-vis des HPV dont la valence est incluse dans le vaccin sont pour le Gardasil après 3,6 ans de recul de 98,2 % vis-à-vis des néoplasies cervicales intraépithéliales de grade 2 ou 3 (CIN2+), de 99 % vis-à-vis des condylomes, de 100 % vis-à-vis des VIN classiques et pour le Cervarix après trois ans de recul, de 98 % vis-à-vis des CIN2+. Vis-à-vis de 14 HPV différents muqueux à bas risque (HPV6 et 11) et à haut risque (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), le Gardasil protège contre l'apparition de 43 % des CIN2+, de 83 % des condylomes et de 77 % des VIN classiques. Il permet de réduire le nombre de conisations de 42 %. Le Cervarix évite l'apparition de 70 % des CIN2+ dues à 14 HPV oncogènes muqueux : HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. La tolérance des deux vaccins est



## QUESTIONS FLASH

bonne, avec un recul de 70 (Gardasil) et 25 millions (Cervarix) de doses administrées dans le monde.

Il n'existe plus de recommandation préférentielle pour prescrire un vaccin plutôt qu'un autre depuis décembre 2010. Les jeunes filles de 14 ans sont la cible vaccinale avec un rattrapage entre 15 et 23 ans à condition

que les rapports sexuels aient débuté depuis moins d'un an.

En conclusion, le Gardasil est le seul des deux vaccins à protéger contre les condylomes. Le Gardasil et le Cervarix protègent de façon efficace et pour l'instant avec trois ans de recul contre les CIN2+ induites par HPV16 ou 18. La protection croisée de Cervarix permet d'éviter 70 %

des CIN2+ alors que le Gardasil en évite 43 %. Le Cervarix induit de plus forts taux d'anticorps neutralisants que le Gardasil, mais le seuil d'anticorps nécessaires à la poursuite de la protection n'est pas défini.

---

L'auteur a déclaré être expert en immunologie auprès du laboratoire GSK.