

QUESTIONS FLASH

Que rechercher chez la patiente avant de prescrire de l'acétate de cyprotérone ?

M. FAURE

Dermatologie, Hôpital Édouard-Herriot, LYON.

Précisons d'emblée que la question concerne la prescription de l'acétate de cyprotérone, comprimé à 50 mg (Androcur par exemple) et non celle de la forme estroprogestative du CPA 2 mg associé à de l'éthinylestradiol 35 μ g (Diane 35 par exemple). Donc :

Que rechercher chez la patiente avant de prescrire de l'acétate de cyprotérone (Androcur, CPA 50 mg) ?

1. Une grossesse par un test de grossesse.
2. Des antécédents vasculaires thromboemboliques.
3. Une anémie (NFS).
4. L'existence d'un méningiome silencieux.
5. Une altération de la fonction hépatique.

Réponses justes : 2, éventuellement 5.

Discussion

● Réponse 1

Le CPA est contre-indiqué en cas de grossesse. "Il est recommandé de vérifier l'absence de grossesse avant le début de traitement" (mentions légales [ML]). Certes, mais aucun prescripteur ne demande alors de test de grossesse.

D'ailleurs le CPA est prescrit à des femmes sous – déjà – contraception OP, ou alors le CPA est pris à partir des règles qui suivent la prescription.

● Réponse 2

"L'existence ou des antécédents d'accidents thromboemboliques représentent une contre-indication au CPA" (ML). Par ailleurs, "la survenue d'événements thromboemboliques a été rapportée chez des patients sous CPA sans que sa responsabilité soit établie" (ML). Cela étant, la prescription de CPA s'accompagne toujours de celle d'éthinylestradiol ou d'estradiol (association OP ou estrogénothérapie). De ce fait, les contre-indications aux estrogènes sont des contre-indications au CPA comme antiandrogène chez la femme.

En revanche, il n'est pas nécessaire de détecter une éventuelle thrombophilie (lupus, syndrome des antiphospholipides) en l'absence d'antécédent connu d'accident thromboembolique ou de diathèse lupique. Les tests correspondants ne sont pas réalisés d'ailleurs avant la mise d'une patiente sous contraception OP. Par ailleurs, le CPA a pu être proposé comme contraception progestative non androgénique (hors AMM bien sûr) chez des femmes lupiques chez lesquelles les OP sont contre-indiqués.

● Réponse 3

"L'anémie à hématies falciformes" figure parmi les contre-indications (ML). "Des cas d'anémie ont été rapportés avec Androcur chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate. Une surveillance régulière de la numération érythrocytaire est nécessaire au cours du traitement chez l'homme" (ML). Pas chez la femme.

● Réponse 4

L'existence ou des antécédents de méningiomes sont également une contre-indi-

cation au CPA. "Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'Androcur à des doses de 25 mg par jour et plus" (ML).

Une étude de cohorte rétrospective (Gil M. et al. Risk of meningioma among users of high doses of CPA as compared with the general population : evidence from a population-based cohort study. *BJCP*, 2011;72:965-968) a conclu à une augmentation d'incidence des méningiomes sous CPA : le rapport des taux d'incidence ajusté à l'âge et au genre des patients traités par des doses élevées de CPA (ayant reçu au moins une dose de 50 mg) par rapport aux personnes n'ayant jamais été traitées était de 11,4 (4,3 ; 30,08). "Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par Androcur, le traitement devra être arrêté" (ML). En revanche, il n'est pas proposé de détecter un méningiome silencieux éventuel (scanner, IRM) avant la mise sous CPA.

● Réponse 5

"Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement" (ML). En fait, une altération des fonctions hépatiques a pu être signalée sous CPA, mais surtout pour des doses élevées, supérieures à celles utilisées dans la prise en charge de l'hirsutisme et chez l'homme prostatique âgé. En cas de prescription chez la femme hyperandrogénique, les dosages hépatiques ne sont donc pas réalisés de manière systématique en pratique gynécologique courante, contrairement bien sûr à ce que préconisent les mentions légales d'Androcur.

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

Pemphigoïde gravidique : les clés du diagnostic et du traitement

PH. BERBIS

Service de Dermatologie, Hôpital Nord, MARSEILLE.

La pemphigoïde gravidique est la dermatose bulleuse auto-immune spécifique de la grossesse.

Elle est très rare (une grossesse sur 20 000 à 50 000 selon les séries). Elle touche préférentiellement les multipares, mais elle peut parfois (très rarement) se développer chez des primipares. Dans la série de Jenkins *et al.* [1], les premiers symptômes débutent au 1^{er} trimestre dans 18 % des cas, au 2^e trimestre dans 34 % des cas, au 3^e trimestre dans 34 % des cas, et dans le *post-partum* dans 14 % des cas.

Pathogénie

Une association à un phénotype maternel HLA-DR3 (60-80 %) ou DR4 (50 %) a été soulignée. Les auto-anticorps, de type IgG4, sont dirigés contre la protéine transmembranaire hémidesmosomale BP180, présente dans le placenta et partie intégrante de la jonction dermo-épidermique. Il se produit une rupture de la tolérance immunologique mère-fœtus, avec pour conséquence une expression aberrante de molécules du système HLA de classe II dans le placenta, exposant BP180 au système immunitaire, avec pour conséquence la synthèse d'auto-anticorps circulants dirigés contre BP180 et se fixant de manière croisée contre BP180 de la membrane basale dermo-épidermique de la peau maternelle. La conséquence de cette fixation est une chémoattraction de polynucléaires, notamment éosino-

philes, leur dégranulation entraînant une altération de la JDE avec formation de bulle.

Expression clinique

La PG se présente comme une éruption prurigineuse, initialement érythémato-papuleuse, urticarienne, en cocarde, puis bulleuse.

Le début se fait classiquement au niveau abdominal (50 % des cas) et plus précisément en région périombilicale (*fig. 1*). Une atteinte du visage est possible, l'atteinte muqueuse restant très rare.

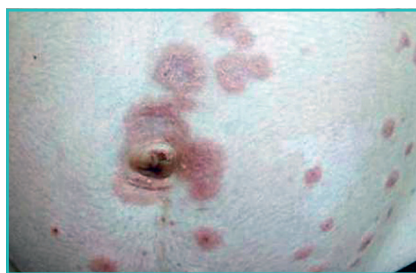


FIG. 1 : Lésions prébulleuses péri-ombilicales.

Aspects microscopiques

Au stade prébulleux, on note un œdème dermique, un infiltrat inflammatoire périvasculaire fait de lymphocytes, d'histiocytes et d'éosinophiles, ainsi qu'une spongiose épidermique.

Au stade bulleux, la bulle est sous-épidermique, l'infiltrat dermique superficiel plus riche en polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. L'immunofluorescence directe montre un dépôt constant, fin, linéaire, de C3 plus ou moins associé à des IgG, à la jonction dermo-épidermique.

Diagnostic

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'auto-anticorps circulants anti-BP180 par technique Elisa

(BP180-NC16A), ou par *immunoblot*. Le taux des auto-anticorps en technique Elisa corrélée au profil évolutif. L'immunofluorescence directe et la recherche d'anticorps circulants sont constamment négatifs dans les autres dermatoses de la grossesse.

Évolution

En règle générale, la PG s'éteint en quelques semaines à quelques mois après l'accouchement (médiane de 16 semaines), mais des évolutions très prolongées sont possibles, plusieurs années parfois. Le taux de rechute lors des grossesses ultérieures (indépendant du géniteur) est très élevé, de l'ordre de 92 %. Les poussées peuvent être déclenchées ultérieurement par la prise d'estroprogestatifs.

Pronostic fœtal

Dans l'étude de Chi *et al.* [2], les facteurs de risque de complications fœtales étaient la survenue de la PG au 1^{er} ou au 2^e trimestre, la présence de bulles. Les complications fœtales étaient la prématurité et l'hypotrophie. La corticothérapie générale n'apparaît pas comme un facteur de risque.

Le nouveau-né peut présenter une éruption rare (< 10 %) et transitoire, liée au passage transplacentaire des anticorps maternels.

Traitement

Les formes prébulleuses ou bulleuses très localisées (moins de 10 %) seront traitées par dermocorticoïdes. Les formes bulleuses étendues par corticothérapie orale (prednisolone 0,5 à 1 mg/kg/j, avec diminution progressive dès le blanchiment obtenu et augmentation après l'accouchement pour éviter le *flare-up* possible lors du *post-partum*.

QUESTIONS FLASH

Formes exceptionnelles

Des PG ont été exceptionnellement associées à des moles hydatiformes [3] et à des choriocarcinomes [4].

Bibliographie

1. JENKINS RE, HERN S, BLACK MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*, 1999;24:255-259.
2. CHI CC, WANG SH, CHARLES-HOLMES R *et al*. Pemphigoid gestationis: early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol*, 2009;160:1222-1228.
3. MATSUMOTO N, OSADA M, KANEKO K *et al*. Pemphigoid gestationis after spontaneous expulsion of a massive complete hydatidiform mole. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2013;2013:267-268.
4. INANI K, MEZIANE M, BOUYAHYAOUY Y *et al*. Choriocarcinoma: a hidden face of pemphigoid gestationis. *Gynecol Obstet Fertil*, 2014;42:357-359.

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

Leucoplasie vulvaire

C. RENAUD-VILMER

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les leucoplasies correspondent à une **définition clinique**: il s'agit d'une **lésion blanche** qui survient exclusivement sur les muqueuses et qui ne s'efface pas aux frottements. En revanche, ces lésions correspondent à **des lésions histologiques très différentes** et de gravité très variable, allant d'un simple condylome à un carcinome déjà invasif. **Un examen histologique est donc indispensable dans tous les cas.**

>>> Les lésions bénignes se présentant sous forme de leucoplasie peuvent être rapportées :

- à un **lichen plan** (LP) sous forme de plaques blanches, comme au niveau buccal. Elles sont généralement associées à des lésions plus typiques de LP ;
- à une zone de **lichénification** liée à un prurit localisé *sine materia* ;
- à des **condylomes plans** parfois regroupés en petites plaques.

>>> Les leucoplasies sont surtout l'apanage des **lésions précancéreuses épithéliales à type de néoplasie intra-épithéliale ou NIE (ou VIN au niveau de la vulve)**. Ces lésions relèvent de deux grandes étiologies : les infections à HPV oncogènes et certaines dermatoses d'évolution chronique non ou mal prise en charge. On distingue donc les **VIN HPV-dépendantes ou VIN bowénoïdes** (classique) qui regroupent deux entités clinique et évolutive différentes :

- **les papuloses bowénoïdes (PB)**, qui réalisent des petites maculo-papules ou de petites plaques leucoplasiques, généralement impossible à distinguer des condylomes plans bénins. Ces lésions surviennent généralement chez des sujets jeunes et évoluent rarement en carcinome invasif, sauf chez les patients immunodéprimés. Leur traitement est le même que celui des condylomes, mais elles sont généralement plus récidivantes ;
- **la maladie de Bowen (MB)** qui réalise une plaque leucoplasique, en principe isolée d'évolution lente et centrifuge, et survenant surtout chez la femme autour de la ménopause (*fig. 1*). En revanche, en l'absence de traitement et du fait de l'allongement de vie de la population, cette lésion va évoluer tôt ou tard en carcinome épidermoïde (CE) invasif. Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale avec une marge de 5 mm environ. Mais des études ont rapporté l'intérêt d'un traitement médical local par imiquimod.

Dans tous les cas (PB et MB), un bilan de l'extension de l'infection à HPV et nécessaire (colposcopie...), mais aucun bilan radiologique n'est indiqué car il s'agit

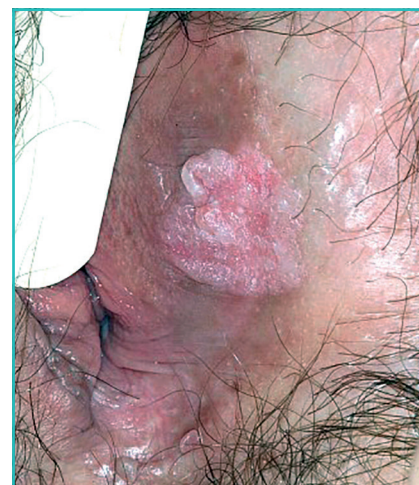


FIG. 1: VIN HPV-dépendante (bowénoïde) sous forme d'une maladie de Bowen.



FIG. 2: VIN non HPV-dépendante (différenciée) sur LS.

de lésions intraépithéliales n'ayant pas franchi la membrane basale.

>>> Les VIN non HPV-dépendantes (appelées VIN différenciées) surviennent le plus souvent sur un lichen scléreux (LS) et beaucoup plus rarement sur un lichen plan (*fig. 2*). Ces lésions réalisent aussi volontiers une plaque leucoplasique et surviennent en général sur des LS d'évolution chronique. Si le LS sous-jacent n'était pas traité du tout, on peut proposer un traitement local par propionate de clobétasol (1/jour) pendant 3 mois sous stricte surveillance. En cas d'échec ou si ces lésions surviennent

sur un LS plus ou moins bien traité, il faut envisager son exérèse chirurgicale

>>> Les leucoplasies vulvaires peuvent aussi répondre à la présentation clinique d'authentiques CE invasifs. Ils surviennent presque constamment sur une lésion précancéreuse à type de VIN. Ainsi, on observe des CE invasifs HPV-dépendants (CE condylomateux ou basaloïde) et les CE non HPV-dépendants, survenant généralement sur un LS (CE de type classique ou verruqueux). Mais leur prise en charge est la même quelle que soit leur étiologie, avec cependant la nécessité d'un bilan HPV pour les CE HPV-dépendants.

Au total, le terme de leucoplasie est une entité clinique relevant de nombreuses étiologies et qui nécessite, dans tous les cas, un examen histologique.

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

Le lichen scléreux (LS) vulvaire

C. DE BELILOVSKY
Institut Alfred-Fournier, PARIS.

Quel bilan minimal ?

Les formes familiales représentent 12 % des cas de LS. Il semble que le risque carcinologique soit alors plus élevé : 4,1 % vs 1,2 % [1]. Le risque de pathologie thyroïdienne est augmenté en cas de LS : les chiffres varient de 16 à 18 % selon les études, alors que la fréquence est de 8 % chez les contrôles. La présence d'anticorps antiperoxydase et/ou thyroglobu-

line a été dépistée dans 22 % des cas et une thyroïdite de Hashimoto constatée à l'échographie dans 19 % des cas [2].

Quelles significations pour les différentes couleurs sur LS ?

Une plaque blanche, épaisse, localisée correspond à une leucoplasie, et doit toujours être biopsiée d'emblée à la recherche d'une néoplasie intraépithéliale vulvaire différenciée (dVIN).

Une rougeur localisée sous-cutanée lie-de-vin correspond souvent à une hémorragie sous-épithéliale. Une plaque rouge vif, chronique doit toujours être biopsiée à la recherche d'une dVIN. Une plaque rouge rouille, brillante, localisée sur les versants internes de la vulve, peut correspondre à une vulvite de Zoon sur ajoutée. Tout LS érythémateux diffus doit faire éliminer une candidose surajoutée. Une rougeur des grandes lèvres et de la région périanale est souvent liée à une dermite aux corticoïdes appliqués en trop grande quantité.

Les pigmentations sur LS sont généralement post-inflammatoires. Cependant, une biopsie est recommandée en cas de doute diagnostique ou d'aspect atypique afin d'éliminer un mélanome.

Quelles localisations particulières du LS ?

Il est classique de lire que le LS est une pathologie purement vulvaire. Cependant, plusieurs publications font état de localisations vaginales [3]. Elles sont favorisées par les prolapsus et les incontinenances urinaires. Des localisations anales ne sont pas exceptionnelles et peuvent faire le lit de carcinomes épidermoïdes.

Quel traitement à court terme ?

Un corticoïde classe très forte sera appliqué tous les jours pendant 1 à 3 mois, puis 2 à 3 fois/semaine pendant 6 à 12 mois, souvent plus longtemps. Il a été démontré que le propionate de clobétasol est supérieur au tacrolimus et au pimécrolimus [4]. Des corticoïdes de classe forte ont également démontré leur efficacité. Les résistances au traitement sont le plus souvent dues à un traitement mal appliqué. Une lésion résistante isolée doit être biopsiée.

Quel traitement à long terme ?

Les taux de rémission après la ménopause sont seulement de 25 %. Les récurrences sont très fréquentes : 50 % à 16 mois et 84 % à 4 ans [5]. C'est pourquoi un traitement d'entretien est recommandé, à raison de deux applications par semaine. Une étude récente a montré une absence de récurrence à 6 mois contre 50 % avec un hydratant seul [6]. Les traitements à la demande n'empêchent pas les récurrences (27 % à un an) [7].

Bibliographie

1. SHERMAN SV. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:1031-1034.
2. KAZANDI M. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2010;31:555-558.
3. ZENDELL K. *JAMA Dermatol*, 2014;149:1199-1202.
4. FUNARO D. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:84-91.
5. RENAUD-VILMER C. *Arch Dermatol*, 2004;140:709-712.
6. VIRGILI A. *Br J Dermatol*, 2013;168:1316-1324.
7. MURINA F, LOW J. *Genit Tract Dis*, July 2014.

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