

Comptes-rendus de congrès Bioderma WCRSD 2022

Compte-rendu rédigé par

Dr Déborah SALIK

Dermatologue, Belgique

Forum des patients : Développer un partenariat mondial innovant pour améliorer la qualité de vie

Diagnostic de l'Alliance mondiale sur l'albinisme

Antoine Glikson

La collaboration entre les patients et les organisations de patients est essentielle pour améliorer le diagnostic des patients. Lors de cet exposé, on évoquera l'association Global albinisme alliance et Genespoir (Association Française de l'albinisme)

L'albinisme est une maladie qui est responsable d'une hypopigmentation partielle ou complète. Elle affecte la peau et les yeux. L'atteinte ophtalmologique peut être sévère.

L'association Genespoir a été créée en 1995 et compte 350 - 400 membres. Elle a pour but de promouvoir la recherche sur l'albinisme, en particulier la recherche en génétique.

En 2007 est débuté un programme de collaboration visant à sensibiliser les cliniciens sur le diagnostic moléculaire de l'albinisme. En effet, bien que le diagnostic d'albinisme est théoriquement basé sur la clinique et le diagnostic moléculaire, on constate qu'en pratique le diagnostic n'est que principalement clinique. Ceci est lié au fait que peu de laboratoires sont capables de tester les gènes responsables de l'albinisme.

A partir de 2007, 2 projets de recherche ont été établis et soutenus financièrement par Genespoir pour développer le diagnostic moléculaire de l'albinisme.

L'intégration de l'association dans ce projet a également permis le recrutement de patients directement parmi les membres de l'association et indirectement en augmentant la connaissance et la sensibilisation des cliniciens au diagnostic moléculaire.

Ces projets ont permis d'augmenter les connaissances et l'expérience des cliniciens mais également d'intégrer l'éducation thérapeutique dans la prise en charge des patients.

L'augmentation de la cohorte de patients permet aux laboratoires de gagner de l'expérience et de développer des tests de meilleure qualité. Cela permet au testing génétique de devenir un standard en France et d'augmenter la connaissance des cliniciens sur l'accessibilité de ces tests.

Le but de ces projets est :

- De permettre l'accès à des tests génétiques de qualité pour les patients atteints d'albinisme en France

- D'augmenter la cohorte de patients atteints d'albinisme
- De permettre le diagnostic de formes rares d'albinisme en France
- EN 2020 : 2 nouveaux gènes d'albinisme sont publiés : *OCA8* et *HPS11*

Les perspectives de ces collaborations ne sont plus uniquement de faire du diagnostic mais également d'envisager des thérapeutiques.

Prise en charge des maladies cutanées rares : écouter, partager, aider **Eli Sprecher**

Il est important d'intégrer l'expérience des cliniciens et des patients atteints de maladies rares. Les patients atteints de maladies rares sont souvent des partenaires dans la prise en charge de leur maladie.

Le Pr. Elie Sprecher prend l'exemple de la pachyonychia congenita (PC). Cette génodermatose se caractérise par des ongles épaissis, une kératodermie palmo-plantaire, des bulles de friction, une leucokératose orale, des dents néonatales et des kystes.

Cette description est passée de génération de cliniciens à d'autres générations. Ensuite, la PC a été intégrée dans l'international PC research register. Cela a permis d'étudier environ 1000 patients. L'analyse des données provenant de cette cohorte a mis en évidence que la dystrophie unguéale n'était pas toujours présente et que cette maladie présente une grande variabilité phénotypique. Cette cohorte a également montré que la douleur plantaire était le symptôme le plus important dans cette pathologie, pouvant altérer la marche de façon significative.

Description fascinante de nouvelles maladies rares **John McGrath**

Au cours des dernières années, les bases moléculaires des maladies héréditaires de la peau ont été partiellement élucidées. Certaines découvertes ont été initialement réalisées grâce à des approches par liaison génétique (linkage analysis) et de gènes candidats.

Les approches de liaison génétique impliquent généralement l'analyse de grands pedigrees pour identifier et affiner les loci génomiques qui ségrègent avec un phénotype spécifique, jusqu'à ce qu'une région spécifique contenant plusieurs gènes candidats soit suffisamment petite pour entreprendre le séquençage par Sanger de ces gènes.

Pour les maladies autosomiques récessives, une autre approche consistait à identifier des gènes candidats en détectant une perte d'expression des protéines ou des différences structurelles dans la peau provenant d'une biopsie en utilisant des techniques telles que l'immunohistochimie ou la microscopie électronique à transmission.

Les découvertes de nouveaux gènes ont quelque peu stagné jusqu'à l'avènement de nouvelles méthodes d'interrogation du génome par séquençage de nouvelle génération (next-generation sequencing) (NGS). Cette méthode a permis la découverte de 166 nouvelles associations maladie-gène pour les maladies héréditaires de la peau. Sur les 166 génodermatoses qui ont été rapportées, 131 étaient des troubles connus dont le phénotype avait déjà été caractérisé, tandis que 35 étaient totalement nouvelles et présentaient un phénotype non caractérisé.

Il y a eu un pic de découverte vers les années 2015, avec l'utilisation du whole-exome sequencing (WES) qui a permis de faire 90 % des découvertes dans les génodermatoses. On rapporte 63 cas de variants multiples, dont 13 associant exclusivement des génodermatoses et 50 cas de génodermatose avec une maladie mendélienne non dermatologique. Les phénotypes distincts sont illustrés par le cas d'un garçon de 1 an présentant des symptômes dermatologiques compatibles avec une cutis laxa associée à un syndrome néphrotique, pour lequel le séquençage de l'exome a trouvé des variants pathologiques à la fois dans *PYCR1* et *PLCE1*. Le chevauchement des phénotypes est

illustré par le cas de variants homozygotes dans *EXPH5* et *COL17A1* chez un patient présentant un phénotype complexe d'épidermolyse bulleuse, présentant simultanément les caractéristiques cliniques d'une forme simplex et d'une forme jonctionnelle

L'impact clinique du NGS a été illustré sur base de quelques exemples de diagnostic de maladies rares :

1) Une cause inattendue d'hyperpigmentation :

Jeune fille avec une hyperpigmentation progressive non expliquée avec une mutation *ABCD4* découverte par WES, dont le traitement, basé sur de la vitamine B12 a permis une évolution extrêmement favorable.

2) Une cause inhabituelle de poïkilodermie : Diagnostic par WES d'une mutation dans le gène *FAM111B*, de novo associé au syndrome POIKTMP : hereditary fibrosing poikiloderma with tendon contracture, myopathy and pulmonary fibrosis

Épidermolyse bulleuse (EB) et syndromes de fragilité cutanée

Classification et diagnostic de l'EB

Maya El Hachem

Les EB sont des maladies de fragilité cutanéomuqueuse liées à des déficits d'adhésion épithéliale causés par la diminution ou l'absence de protéine spécifique de la peau.

La protéine déficitaire est responsable du niveau de clivage dans la peau. Il existe 4 types d'EB qui s'organisent en fonction du niveau de clivage :

1. Clivage dans les kératinocytes basaux : EB simplex
2. Clivage dans la lamina lucida de la membrane basale : les EB jonctionnelles
3. Clivage sous la lamina densa : Les EB dystrophiques
4. Clivage à de multiples niveau : Le syndrome de Kindler (KEB)

Les différentes formes d'EB sont causées par des mutations dans 16 gènes différents qui codent pour 9 protéines structurales appartenant au complexe majeur d'adhésion de l'épiderme, des tonofilaments, des hémidesmosomes, et des filaments d'ancrage.

Mais aussi deux gènes qui codent pour des protéines structurales d'adhésion focale (kindlin-1 et la sous-unité alpha3 de l'intégrine) ainsi que 2 protéines exprimées dans les kératinocytes basaux (*EXPH5* et *KLHL24*).

1) EB simplex (KRT5, KRT14 principalement)

La plus fréquente des EB, avec un début dans l'enfance. Les bulles sont claires, rarement hémorragiques. Elles s'aggravent avec l'augmentation de la température.

Il existe des formes d'EBS sévères qui sont principalement autosomique dominante, dont, 50 % de novo. Leur pronostic est généralement bon. L'immunofluorescence ne permet pas de faire le diagnostic d'EB sévère, mais la microscopie électronique montre un clivage dans les kératinocytes basaux ainsi que des tonofilaments agrégés et agglutinés.

Il existe d'autres formes d'EBS :

- EBS-MD : Variant dans *PLEC1*
- EBS due au variant dans *KLHL24* qui est caractérisée par un déficit cutané congénital des membres inférieurs, qui cicatrise rapidement, menant à une lésion atrophique hypopigmentée. La fragilité cutanée peut s'améliorer significativement dans les premières semaines de vie. Cette forme peut être associée à une cardiomyopathie dilatée.

2) EB jonctionnelles

- JEB sévère

C'est le sous-type le plus sévère d'EB, généralement létale dans la première année de vie. Elle se caractérise par des érosions étendues qui atteignent particulièrement la région péri-unguéale, occipitale et périorificielle.

Les lésions évoluent vers un tissu de granulation qui saigne mais qui ne cicatrise pas. Il y a également des bulles douloureuses sur la muqueuse orale.

Cette forme se complique par une obstruction des voies respiratoires avec l'apparition d'un stridor.

Les patients présentent des risques de sepsis augmentés.

- JEB-intermédiaire

Les patients présentent un risque de sepsis majoré durant les premiers mois de vie. Il y a une atteinte de la muqueuse orale, y compris une atteinte laryngée. On note la présence d'une dystrophie unguéale, d'alopécie et d'anomalies dentaires.

- JEB avec atrésie du pylore (ITGB4)

Les patients présentent typiquement à la naissance des bulles associées à des vomissements et une distension abdominale.

L'évolution est caractérisée par une diminution des bulles mais une apparition d'une uropathie sans insuffisance rénale.

3) RDEB sévère

Elle se caractérise par une fragilité sévère de la peau et des muqueuses, avec de larges érosions et des bulles hémorragiques. Il y a une onychodystrophie, voire une absence d'ongle. D'autres symptômes peuvent être associés comme la présence de milia, d'EB nevi, de pseudosyndactylie, une microstomie, des opacités cornéennes, des contractures musculo-squelettiques, de l'anémie chronique....

Cette forme altère significativement la qualité de vie. La cause principale de décès est le carcinome spinocellulaire (SSC), avec environ 50 % de mortalité à 30 ans.

4) Syndrome de Kindler

Les patients présentent peu de bulles, la peau est fine avec une dystrophie unguéale, un érythème, une photosensibilité, une poïkilodermie, une atrophie cutanée, de la pseudo dactylie, des gingivites chroniques, une atteinte laryngée et intestinale, avec parfois des sténoses. Cette forme est causée par une mutation dans le gène *FERMT1*.

Le diagnostic repose sur différentes techniques qui présentent chacune leur avantage et leur inconvénient : l'immuno fluorescence, la microscopie électronique et l'analyse génétique. Le diagnostic rapide est indispensable pour pouvoir prendre en charge l'enfant de manière optimale, en tenant compte des comorbidités liées à chaque sous-type.

Il est également nécessaire pour proposer un conseil génétique aux familles et pour faire du dépistage pré-implantatoire, par biopsie des villosités chorales (10 à 12 semaines de gestation) ou par amniocentèse (entre 15 et 20 semaines de gestation).

Prise en charge difficile des nouveau-nés atteints d'EB

Il existe environ 10 challenges dans la prise en charge des patients atteints d'EB dans la période néonatale :

1. Faire le bon diagnostic et une annonce adéquate aux parents
2. Traitement adéquat des plaies et des bulles
3. Lutter contre les infections cutanées et le sepsis
4. Traiter la douleur, le prurit, compléter en vitamines...
5. Prendre en charge les troubles de l'alimentation
6. Éviter les complications fonctionnelles : syndactylies, contractures...
7. Contrôler la natrémie : risque d'hyponatrémie
8. Surveiller les complications extra-cutanées : ophtalmologiques, laryngées, urologiques...
9. Ne jamais oublier qu'il s'agit d'un bébé : promouvoir l'allaitement, la relation mère-enfant

Prise en charge de la CSS dans l'EB Jemima Mellerio

Introduction

Les carcinomes spinocellulaires (SSC) sont prédominants chez les patients atteints d'épidermolyses bulleuses dystrophiques récessives (RDEB). Ils surviennent précocement dans la vie. Ils peuvent être multiples, agressifs et surviennent préférentiellement sur des zones de plaies chroniques et de cicatrices.

Ils peuvent survenir dans d'autres types d'EB, mais plus tardivement (comme dans le syndrome de Kindler, ou dans les DDEB et les JEB).

Le risque de présenter un SSC chez un patient atteint de RDEB est de 68 % à 35 ans. Le risque de mortalité est de 87 % à 45 ans. La plupart des patients décèdent dans les 5 ans de leur premier SSC. Cliniquement, il faut se méfier des lésions qui ne cicatrisent pas, des lésions exophytiques ou hyperkératosiques et celles qui semblent "différentes".

Le diagnostic est posé par l'histologie.

Staging

Il faut faire une ponction-aspiration à l'aiguille d'un ganglion régional palpable et effectuer un curage ganglionnaire si celle-ci s'avère positive.

Le bilan sera complété par un CT ou MRI si le ganglion a une taille > 5 cm de diamètre ou et par une FDG-PET/CT scan si diamètre est > 5 cm et qu'il y a une suspicion de dissémination.

Traitement

La chirurgie est le gold standard mais n'est pas toujours possible en marges saines. Une amputation peut être nécessaire si la lésion est très extensive ou en cas de contrainte anatomique.

La chirurgie sera associée à un curage ganglionnaire si le ganglion est positif.

Traitement adjuvant

La radiothérapie peut être locale, régionale ou sur dissémination à distance.

Elle est préconisée sur une petite surface de la peau pour éviter les effets secondaires.

Chimiothérapie conventionnelle : Cisplatine ou 5-fluorouracil

Généralement avec peu de réponse et beaucoup de toxicité

Electrochimiothérapie : Bléomycine IV

Rapport de réponse partielle ou complète mais douloureuse et risque de sepsis

D'autres molécules sont également utilisées : Cetuximab, Pembrolizumab, Nivolumab, Cemiplimab, Rigosertib

Traitement potentiel

Ruxolitinib, Omeveloxolone, Spliceosome-mediated RNA trans-splicing (SMaRT)

Prévention

Les rétinoïdes systémiques sont généralement bien tolérés chez les patients EB. Mais il n'existe pas d'étude clinique sur leur efficacité. Il n'y a pas non plus de consensus sur quand les commencer et ni de l'existence d'un potentiel effet rebond.

End of life care

Envisager les soins palliatifs lorsque c'est nécessaire.

Comment et pourquoi diagnostiquer une maladie cutanée rare ?

Eli Sprecher

Faire le diagnostic des maladies rares est important pour pouvoir expliquer aux patients ce qu'ils ont, pour mieux prendre en charge leur maladie, pour proposer un traitement mais aussi pour faire un conseil génétique.

Faire le diagnostic

Quel est la cause de la maladie ?

Souvent, le clinicien va baser son diagnostic sur l'expression clinique et l'histologie. Cependant, dans certains cas, ils peuvent être complexes à associer pour obtenir le bon diagnostic. Ceci est illustré par le cas d'un patient présentant une clinique évoquant une maladie de Dowling-Degos et des symptômes d'hydradénite suppurée de façon concomitante. Il ne s'agit pas de 2 maladies qui coexistent, mais bien d'une seule pathologie liée à une mutation de *PSENEN*.

C'est également le cas parmi les patients atteints de pachyonychia congenita (PC) liée à un variant dans *KRT17*; 45 % d'entre eux présentent un phénotype de PC associé à des symptômes d'hydradénite suppurée.

Exemple de la desmogléine dans les kératodermies palmoplantaires (KPP)

Certains patients présentent une kératodermie palmoplantaire liée à une mutation dans *DSG1*. *DSG1* joue un rôle dans la différenciation des kératinocytes.

Les variants pathologiques dans le gène *DSG1* diminuent l'expression de la desmogléine 1.

Mais d'autres patients présentant également un phénotype de KPP peuvent présenter des mutations dans *KLF4* ou bien encore dans *SERPINA12*.

KLF4 joue un rôle dans l'activation des promoteurs de la transcription de *DSG1*. En cas de mutation dans *KLF4*, on constatera une diminution de la transcription de la desmogléine 1. *SERPINA12* joue un rôle sur la kallikréine 7 qui va augmenter la dégradation de la desmogléine 1.

Ces différents mécanismes physiopathologiques mènent tous à une diminution de la desmogléine dans la peau et sont utiles pour développer des nouvelles thérapeutiques.

Une autre illustration évoquée dans l'exposé est l'interaction du gène *ALOXE3* (ichtyose congénitale autosomique récessive (ARCI)) et du gène *TGM5* responsable du peeling skin syndrome acral. Ceci est illustré par le cas d'une famille dont le cas index présente une mutation bi-allélique dans *ALOXE3* et *TGM5* avec un phénotype d'ichtyose mais sans phénotype de peeling skin syndrome acral. Mais l'oncle de la patiente présentait un variant dans *TGM5* et un peeling skin syndrome. Est-ce que la diminution de l'expression de *ALOXE3* éliminerait l'effet délétère de la mutation *TGM5* ? C'est important pour le conseil génétique.

Prédire les complications

Lorsqu'on est face à un phénotype commun à plusieurs pathologies et donc à plusieurs gènes, il est indispensable de pouvoir faire un diagnostic moléculaire afin de pouvoir prendre en charge les comorbidités spécifiques de chacune des pathologies. Ce concept est illustré par le diagnostic différentiel de l'hypotrichose qui peut se retrouver dans des pathologies liées à des mutations dans *EDAR*, *CDH3* ou dans *GJB2*.

En effet, les patients atteints de dysplasies ectodermique hypohidrotique (*EDAR*) risquent de l'hyperthermie, les patients atteints d'hypotrichose avec dystrophie maculaire risquent la cécité et les patients ayant un KID syndrome (*GJB2*) ont un risque accru de cancer.

Les complications sont très différentes entre les 3 syndromes et il est donc nécessaire de pouvoir faire la distinction pour pouvoir mieux prendre en charge le patient.

Traitement

La connaissance des mécanismes biomoléculaires permet également d'adapter les traitements.

C'est le cas des patients souffrant de douleurs sévères liées à la kératodermie palmoplantaire liée aux mutations dans *KRT16* (PC). Un traitement par injection de toxine botulique dans les bulles

permet une amélioration significative de la KPP et une diminution de la douleur.
Le traitement par biologiques (TNFalpha - IL17 - IL 23) dans les maladies rares comme le syndrome de Netherton a également montré un réel bénéfice pour ces patients. Cependant ces maladies sont rares et donc c'est difficile d'avoir un design adéquat et des recommandations pour ces patients spécifiques.

Malformations et tumeurs vasculaires complexes

Mise à jour de la classification de l'ISSVA

Juan Carlos Lopez

Pourquoi faire un update de la classification IISVA ? Car la nouvelle classification doit inclure les nouvelles connaissances génétiques et moléculaires.

La première notion à discuter est quelles sont les lésions qui font partie du groupe des tumeurs et lesquelles sont des malformations. Le blue rubber blebs naevus est-il une tumeur ou une malformation ?

Une autre notion intéressante à intégrer serait si la réponse répond ou non au Sirolimus.

Ensuite, concernant l'expression clinique des malformations veineuses, il faudrait inclure la notion des formes phlébectasies, spongiformes et mixtes.

L'exposé a également discuté les 3 présentations phénotypiques des malformations capillaires. Elles peuvent avoir une présentation segmentaire temporo-cervicale (38 %); elles peuvent entreprendre l'épaule et la zone pectorale (20 % des cas) et la zone des fesses dans 12 % des cas.

En conclusion, il y a une augmentation significative d'informations moléculaires dans les anomalies vasculaires, favorisant le développement de nouvelles thérapeutiques basées sur la génétique. La classification doit s'adapter à ces nouveaux concepts.

Malformations vasculaires à bas débit

Olivia Boccara

Il s'agit des malformations veineuses et lymphatiques. Ce sont les lésions bénignes, pour lesquelles il n'y a pas de traitement curatif. Elles seront traitées en fonction des symptômes (pas de symptômes = pas de traitement).

Le traitement est toujours adapté à la présentation clinique.

Les malformations lymphatiques (ML)

- Elles sont défigurantes et douloureuses.
- Il existe une stase lymphatique qui peut créer de l'œdème et des kystes hémorragiques.
- Le but du traitement est de diminuer le volume par compression, par sclérothérapie ou par traitement médicamenteux.

Les malformations veineuses (MV)

- Elles sont également défigurantes
- Elles peuvent se compliquer de thromboses et parfois de saignements
- Elles sont douloureuses et ont un impact fonctionnel
- Il existe une stase veineuse qui va activer la coagulation et générer des thromboses intra lésionnelles qui seront responsables d'inflammation et de douleur.

Cette stase veineuse peut également consommer des facteurs de coagulation et être responsable d'un saignement.

Ces mécanismes seront responsables d'une élévation des D-dimères et d'une diminution du fibrinogène. Ce sont des marqueurs de coagulation intravasculaire localisée.

Les traitements proposés sont la compression, la sclérothérapie ou la chirurgie. On peut y ajouter des antidouleurs comme le paracétamol, des anti-inflammatoires comme l'ibuprofène ou des anticoagulants (anti-Xa) ou des héparines de bas poids moléculaires.

Le risque d'embolie pulmonaire

- Il est rare et surtout avec le syndrome de Klippel-Trenaunay.
- Cela survient uniquement en cas de larges anomalies veineuses profondes.

Traitement médicamenteux

- Sirolimus
- Alpelisib pour diminuer les anomalies lymphatiques : permet la diminution de 20 % de la masse chez 37 % des patients.

En conclusion

Il existe une augmentation significative des options thérapeutiques, cependant aucune n'est curative. Chaque traitement doit avoir une indication optimale. Il ne faut pas traiter s'il n'y a aucun symptôme. On privilégiera la sclérose pour les malformations lymphatiques macrokystiques et pour les malformations veineuses bien délimitées.

Pour les malformations lymphatiques, on pourra proposer de la chirurgie (bien que partielle dans la plupart des cas) en association avec le Sirolimus.

Dans les malformations veineuses compliquées de coagulopathie (douloureuses ou avec saignement), on ajoutera des anticoagulants (anti-Xa).

Le Sirolimus sera proposé dans les cas de malformations lymphatiques et de malformations veineuses si les anticoagulants sont insuffisants ou si elles saignent.

L'Alpelisib sera proposé en cas d'inefficacité du Sirolimus.

Malformations vasculaires complexes et tumeurs

Malformations capillaires avec surcroissance

Andrea Diociaiuti

Les malformations vasculaires sont un groupe hétérogène de maladies du système circulatoire. Elles sont organisées sur base de la structure vasculaire affectée. Elles peuvent être simples ou combinées ou associées à des anomalies extravasculaires.

Les malformations capillaires (MC) peuvent être :

- Isolées
- Associées avec une surcroissance des os et des tissus sous-jacents.
- Présentes dans le syndrome de Sturge-Weber
- Présentes dans le spectre des syndromes de surcroissance lié aux mutations PIK3CA (PROS)
- Mégalencephalie - malformation capillaire - micropolygyrie (MCAP)
- Surcroissance lipomateuse congénitale - malformation vasculaire - naevus épidermique - scoliose et anomalie squelettique (CLOVES)
- Syndrome de Klippel-Trenaunay (KTS)
- Malformation vasculaire capillaire de la lèvre inférieure, malformation lymphatique de la tête et du cou et asymétrie partielle ou complète ou surcroissance généralisée (CLAPO)

Diagnostic par NGS

Les MC sont des mosaïques et la fréquence de la mutation est généralement très faible, parfois de l'ordre de < 1 %. La technique du next-generation sequencing est une technique suffisamment sensible pour détecter ces mutations.

Le syndrome de Sturge-Weber

Il s'agit d'une mutation précoce de GNAQ dans le prosencéphale qui entretient

- la peau du front
- le plexus choroïde
- la pie-mère
- 3 patients ont présenté une angiomatose leptoméningée

Les mutations dans GNA11 peuvent également être la cause du syndrome de Sturge-Weber présentant une malformation capillaire réticulaire extensive bilatérale.

Le mosaïcisme GNA11 a été identifié comme étant associé à des malformations capillaires et une surcroissance des membres inférieurs.

Malformation capillaire diffuse avec surcroissance (DCMO)

Les patients présentent des malformations capillaires diffuses qui affectent différents sites anatomiques. Elles sont associées avec une surcroissance mais il manque les autres symptômes typiques pour faire un diagnostic d'un autre syndrome PROS ou d'un syndrome de Sturge-Weber. Le DCMO est dû à des mutations somatiques dans PIK3CA et dans GNA11.

Les malformations capillaires se présentent typiquement comme des macules pâles, réticulées sans bord net.

Lorsque le patient présente un "Sandal gap" ou une syndactylie, il s'agit préférentiellement d'une mutation dans PIK3CA

MC avec surcroissance

Les patients peuvent présenter des MC limitées à un seul site anatomique associées à un phénomène de surcroissance proportionnelle responsable d'une différence de longueur des jambes.

Les patients présentent parfois une syndactylie des orteils, plus rarement un sandal gap.

Ces anomalies sont associées à des mutations somatiques de GNAQ ou de PIK3CA avec une fréquence allélique dans les tissus de 2 - 5 %. Les mutations sont indétectables dans le sang périphérique.

Mutation de KRAS

Les variants en mosaïque de KRAS ont été décrits dans différentes anomalies :

- Dans les naevus épidermiques et sébacés et dans le syndrome de Schimmelpenning
- Dans la lipomatose encéphalocraniocutanée
- Dans les phacomatoses pigmentovasculaires

Les mutations missense dans le codon 12 de KRAS a été associée à

- Des malformations artérioveineuses du cerveau
- Dans de rares malformations veineuses et capillaires à flux lent

La peau est chaude à la palpation.

Mégalencéphalie avec malformation capillaire et polymicrogyrie

Ces patients présentent une macrocéphalie et une combinaison de phénomène de surcroissance du tronc, des membres et de la face. L'imagerie confirme la mégalencéphalie associée parfois à un épaissement du corps calleux, une malformation de Chiari ou une hydrocéphalie...

Les MC sont diffuses, partiellement réticulées et touchent la face dans tous les cas, dont le philtrum. Ils peuvent également présenter une syndactylie et/ou un sandal gap.

Un retard de développement psychomoteur est rapporté dans certains cas.

On retrouve une mutation gain de fonction somatique dans PIK3CA dans tous les cas (3 - 21 %).

CLOVES (congenital lipomatous overgrowth, vascular malformation, epidermal nevi, scoliosis/skeletal and spinal : excroissance lipomateuse congénitale, malformation vasculaire, nævus épidermique, scoliose/squelettique et spinale)

Ce syndrome associe une malformation capillaro-veineuse et lymphatique du tronc à des malformations uro-génitales et un retard psychomoteur.

L'analyse NGS des tissus atteints permet de mettre en évidence une mutation récurrente gain de fonction dans PIK3CA (Fréquence allélique entre 5 - 46 %).

Syndrome de Klippel Trenaunay

Combinaison d'une malformation capillaro-veineuse et lymphatique douloureuse, principalement du membre inférieur avec une différence de la longueur des jambes.

Les patients sont sous antiagrégants plaquettaires ou héparines de bas poids moléculaire.

L'imagerie confirme le diagnostic de KTS, montrant la présence d'un réseau veineux complexe et de la persistance d'une veine embryonnaire.

L'analyse NGS permet de mettre en évidence les mutations somatiques activatrices de PIK3CA dans la peau (fréquence allélique 2,7 - 6%)

Syndrome de Parkes-Weber

Ces patients présentent des pseudo-MC avec un halo pâle, une surcroissance, une augmentation de la chaleur locale.

Les lésions sont organisées en petits patches sur le tronc et les membres inférieurs.

Il n'y a pas d'histoire familiale de malformations veineuses.

En conclusion

La surcroissance est présente dans un large spectre de malformations capillaires. Il y a certaines présentations cliniques qui peuvent aiguiller vers des gènes plus spécifiques.

Il existe un chevauchement entre les différentes pathologies qui appartiennent au spectre des PROS.

Les phénotypes associés aux mutations KRAS doivent être mieux décrites.

L'analyse génétique somatique par NGS est la clé du diagnostic.

Malformations capillaires, taches de naissance de porto et autres taches de naissance cutanées lisses : corrélation génotype-phénotype

Ilona Frieden

Les MC peuvent toucher le visage mais peuvent également s'étendre sur une grande partie du corps et être associées avec une surcroissance et une asymétrie. Elles sont liées aux mutations inactivatrices de GNAQ et GNA11.

On les distingue de la surcroissance associée aux mutations de PIK3CA, qui sont généralement progressives, avec une atteinte lymphatique, veineuse et du tissu adipeux. La malformation capillaire aura alors des bords nets, géographiques.

Lorsque l'on constate ce type de malformation il faut :

- Vérifier les asymétries des membres
- Faire une IRM
- Rechercher une atteinte lymphatique avec la formation de bulles et un risque d'infection
- Surveiller la survenue de tumeur de Wilms (pour le syndrome de CLOVE)
- Évaluer le risque de coagulopathie
- Suivre le patient de façon pluridisciplinaire

Les Bright Pink red stain sont généralement associées aux malformations vasculaires à flux rapide. Elles sont planes, avec une couleur hétérogène. Elles peuvent gonfler et ont un temps de recoloration rapide de < 2 secondes.

Il faudra toujours rechercher une histoire familiale (car elles sont souvent de transmission autosomique dominante).

Le cutis marmorata telangiectatica congenita est une anomalie vasculaire qui décrit un pattern réticulé qui est généralement associé à de l'atrophie et à des ulcérations. Elle touche généralement un ou deux sites anatomiques. La corrélation génotypique n'est pas bien comprise.

Lors de l'exposé, il a été présenté une belle iconographie de précurseurs des hémangiomes infantiles et d'angiomes en touffes. Nous avons pu constater que les malformations veineuses peuvent parfois mimer les malformations capillaires ou bien des malformations glomuveineuses.

En conclusion, les malformations capillaires englobent de nombreuses entités d'un point de vue du génotype et du phénotype. Certains phénotypes chevauchent les syndromes liés à PIK3CA et à GNAQ/11.

Une amélioration de la corrélation génotype-phénotype permettrait d'affiner la classification des malformations capillaires.

Ichtyose

Les ichtyoses congénitales sont des maladies multisystémiques

Angela Hernandez Martin

Les patients atteints d'ichtyose congénitale présentent une atteinte cutanée mais également une atteinte extra-cutanée.

Il n'existe pas d'évaluation systématique ni de monitoring spécifique pour ces pathologies.

L'atteinte extra-cutanée touche principalement :

1. Les oreilles, avec la présence de

- Bouchons, perte d'audition conductive, hypoacousie
- Prurit, douleur, écoulement
- A l'otoscopie : on trouvera des desquamations, des bouchons...

Cette problématique est plus fréquente chez les ARCI, EIC, X linked-ichthyosis

La perte de l'audition peut mener à des difficultés d'apprentissage et un isolement social

Parfois il peut y avoir une anomalie de la forme de l'oreille, surtout chez les patients atteints d'Ichtyose harlequin, PNPLA1, ichtyose épidermolytique.

Certains patients souffrent de dysphonie dû à un épaissement des cordes vocales.

2. Atteinte ophtalmologique

- Paupière : blépharites, ectropion, entropion, madarosis
- Cornée : Kératite, kératoconjonctivite, opacités cornéennes
- Syndrome des yeux secs : sensation de brûlure, démangeaison, photophobie.

La détection précoce de la sécheresse oculaire permet d'éviter les dommages de la cornée

3. Problèmes nutritionnelles

- Faible poids et taille car ces patients présentent un métabolisme accru.
- Taux bas de vitamine D : Surtout les patients à phototype foncé.

4. Les atteintes extra-cutanée sont fréquentes dans les ichtyoses congénitales

- Un monitoring périodique et systématique est indispensable
 - Il faut des programmes de soins globaux pour les patients avec suivi ORL, ophtalmologique et nutritionnel
-

Recherche active sur les maladies rares de la peau

Neurofibromes cutanés dans la NF1

Laura Fertitta

NF1 est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes touchant 1/2500 - 3000 personnes.

C'est une maladie autosomique dominante (gène NF1 (17q11.2), RAS pathway)

Elle a une présentation multisystémique, avec une atteinte cutanée, neurologique, ophtalmologique et orthopédique. Les patients vont également présenter des tumeurs bénignes et malignes. Les neurofibromes cutanés (cNF) sont présents chez 95 % des patients.

La NF1 est caractérisée par une large hétérogénéité. Il existe plus de 1400 variants pathologiques décrits pour lesquels il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype identifiée. Les conséquences cliniques de ce manque de corrélation sont l'incapacité de prédire le pronostic de la sévérité de la maladie en se basant sur le phénotype des membres de la famille qui présentent le même variant mais également la difficulté de classer les patients NF1 basé sur le phénotype et d'optimiser leur surveillance

Le but de l'étude est de construire une classification empirique dans le but d'identifier les différents sous-types de NF1 et qui permet de mieux expliquer l'hétérogénéité observée. Les groupes déterminés dans l'étude n'ont pas permis de déterminer une corrélation clinique avec un sous-groupe étiologique clair et l'analyse de la cohorte montre que les groupes se chevauchent et que des modèles animaux sont nécessaires pour approfondir les données.

Etude des modèles murins

- 100 % des souris ont développé des cNF à 1 an.
 - 70 % des souris ont présenté des tumeurs des nerfs périphériques.
 - Un facteur déclenchant du développement des cNF était les plaies cutanées et l'inflammation
- Les souris ont également servi de modèle thérapeutique: essai sur l'intérêt du binimetinib (MEK inhibiteur). Le but était de développer un modèle pour prévenir le développement des cNF et d'évaluer son efficacité sur la régression des cNF.

Mon expérience personnelle : mise à jour sur le diagnostic et la thérapie des maladies héréditaires de la peau (bulleuses)

Syndrome laryngo-onycho-cutané (LOC)

- Maladie autosomique récessive de la famille des EB
- Il appartient au sous-groupe des EB jonctionnelles avec une mutation dans LAMA3 dans l'exon 39 c.151dup (isoforme spécifique de LAMA3)
- La plupart des patients viennent d'Inde ou du Pakistan.

Clinique

- Les patients ont typiquement du tissu de granulation périunguéal et sur le visage, qui cicatrise très lentement, associé à une fragilité cutanée modérée et une onychodystrophie
- Ils ont une voix rauque. Ils peuvent présenter une sténose laryngée pouvant nécessiter une trachéotomie
- Le symblépharon est un symptôme pathognomonique.
- Ces patients ont aussi une anémie microcytaire hypochrome nécessitant des injections de fer et des transfusions sanguines

Acral peeling skin syndrome

- Il s'agit d'un sous-groupe de peeling skin syndrome qui est localisé à la zone palmo-plantaire.
- C'est une maladie autosomique récessive.
- Elle se caractérise par des bulles dans l'épiderme superficielle, avec des douleurs aux mains et aux pieds ainsi que de la desquamation palmo-plantaire.
- La douleur affecte particulièrement la qualité de vie des patients, suivie du prurit et des troubles du sommeil.

Maladies de la peau : le défi des régions non codantes

Elodie Bal

Les régions codantes du génome ne représentent que 1 à 2 % du génome.

Les éléments régulateurs des régions non codantes sont essentiels pour l'expression des gènes dans les tissus spécifiques à des moments spécifiques.

Ce sont les promoteurs, les enhancers et super-enhancers, les silenciers et encore d'autres ARN non-codants.

L'intérêt de ces régions non-codante a été étudiée à travers 2 exemples :

Bazex-Dupré-Christol (Bazex)

Le phénotype clinique est caractérisé par de l'hypotrichose et hyperhidrose, de l'atrophodermie folliculaire et une prédisposition aux carcinomes basocellulaires (BCC).

C'est une maladie liée à X présentant une grande variabilité intra et inter-familiale.

Il existe une perte d'expression de ACTRT1 dans la peau des patients atteints de Bazex.

Les variations proviennent des enhancers qui affectent l'expression de ACTRT1.

B-cell lymphoma

Des régions actives de super-enhancer sont sur-stimulées dans les lymphomes B.

Des mutations récurrentes dans la région intragenic des super-enhancer de BCL2 cible le binding site de NR3C1.

NR3C1 code pour un récepteur de glucocorticoïde qui peut fonctionner comme un facteur de transcription. Une faible expression de NR3C1 est liée à un mauvais pronostic et une progression des tumeurs par une up-régulation de BCL2.

Les mutations non codantes dans les enhancers et les super-enhancers altèrent la régulation de l'expression des gènes.

Les mutations dans l'enhancer interrompent l'expression de ACTRT1 chez les patients atteints de Bazex.

Les mutations dans BCL2 préviennent la régulation négative par NR3C1 dans les lymphomes B.

Les mutations non-codantes ajoutent de nouvelles perspectives dans les maladies génétiques en identifiant des nouvelles voies de signalisation.

Formation à partir de cas cliniques

Cas pratiques de maladies rares

Ludovic Matin

1. Fille de 4 ans avec un œdème des paupières sans facteurs déclenchant associé parfois à des œdèmes des extrémités.

Diagnostic : Angioedème héréditaire par déficit congénital en C1 inhibiteur

- Prototype des angioedèmes bradykiniques
- Affection grave non-exceptionnelle, autosomique dominante, avec 30-50% de néo-mutations.
- Révélation pédiatrique pré-pubertaire habituelle mais avec des manifestations moins caricaturales que chez l'adulte.
- Douleurs abdominales récidivantes
- Confirmation diagnostique par le dosage fonctionnel de C1 inhibiteur (Se et Sp excellente)

Diagnostic différentiel

- Angioedèmes histaminiques
- Affections auto-immunes
- Affections systémiques dont certaines connectivites
- Autres angioedèmes bradykiniques héréditaires ou acquis (médicamenteux)
- Sévices, syndrome de Munchausen by proxy

2. Enfant de 4 mois avec une plaque cuivrée infiltrée congénitale de la cuisse. La lésion fait des poussées et il y a des papules érythémateuses qui s'ajoutent sur tout le corps.

- Histologie : Infiltrat dermique massif de cellules immunomarquées par le CD117.
- Diagnostic : mastocytose avec mastocytome multiples avec présentation pseudo-tumorale, mais cette présentation n'est pas reprise dans les classifications.
- Les lésions ont spontanément régressé en quelques années.

Nouvelles entités vasculaires

Olivia Boccara

1. Fille de 4 ans avec une lésion vasculaire depuis la naissance qui grandit progressivement

Diagnostic : hémangiome verruqueux

- Les lésions ne sont pas toujours verruqueuses initialement et peuvent le devenir progressivement et ce qui peut prêter à confusion.
- Le diagnostic différentiel est la malformation lymphatique microkystique.
- La lésion est toujours restreinte au tissu sous-cutané.
- En histologie : les lésions sont GLUT1 + et D2-40 négatif
- Cette lésion est liée à une mutation somatique MAP3K3

2. Fille de 14 ans, lésions de type télangiectasiques punctiformes avec un petit halo blanchâtre autour, associée à des petites macules rosées diffuses.

Syndrome CM-AVM

- Type 1 : RASA1
- Type 2 : EPHB4
- Risque de MAV cérébrale et spinale moins fréquente que dans RASA1
- Débat : quelle est la place de l'imagerie cérébrale s'il n'y a pas de symptôme neurologique ?

Diagnostic de maladie rare : quand la clinique prime : expérience Maghrébine

Hamida Turki, Nadia Smaili, Asmahène Souissi

1. La présentation se concentre sur une iconographie de cas familiaux d'épidermolyses bulleuses.

2. Elle est suivie d'un cas de lésion atypique de nodule d'Orf.

3. Hypotrichose temporo-pariétal

- En trichoscopie : présence de points noirs (cheveux cassés), cheveux en V (cheveux cassés), cheveux en flamme et cheveux en crochet
- Diagnostic de trichotillomanie
- Mais la patiente présente également une aménorrhée primaire, une agénésie des ovaires et atrophie utérine, avec un dysmorphisme facial et un hypertélorisme
- Les cheveux ont évolué vers une miniaturisation et un affinement
- Diagnostic de syndrome de Woodhouse-Sakati

- Maladie autosomique récessive lié à DCAF17

- Existence d'une forme légère et sévère corrélée par une accumulation de fer dans le cerveau

- Associée à une hypoacousie et un retard mental

4. Alopécie diagnostiquée de pelade depuis des années. Raréfaction des sourcils et aucune pilosité aux aisselles ou au pubis.

Mais présence de papules folliculaires sur les visages, d'allure de kyste dermique remplis de kératine. La patiente présente des déformations squelettiques des jambes lié à un rachitisme vitamine D dépendante.

Le diagnostic est une mutation du gène du récepteur VDR de la vit D → Résistance des organes cibles à la vit D.

Ce gène est impliqué dans la régulation du cycle pileux (apoptose du bulbe à la phase catagène).

Diagnostic différentiel : atrichie et papule mais le dosage de la vitamine D est normal

5. Hypotrichose depuis plusieurs mois chez un enfant de 11 mois.

Trichoscopie : cheveux cassés, points noirs, cheveux en point d'exclamation, cheveux circulaires
→ Diagnostic de pelade

La pelade du nourrisson est rare, souvent associée à une prédisposition génétique.

Diagnostic histologique "facile" de maladies rares

Stéphanie Leclerc-Mercier

Garçon de 7 ans qui présente une poïkilodermie du visage associée à des poussées de lésions érythro-squameuses

Son père avait une mutation FAM111B et est décédé d'un cancer pancréatique

Le patient présente un syndrome de POIKTMP

- Aspect classique de poïkilodermie avec une hyperkératose
- Mais il peut y avoir des modifications histologiques à type de lichen plan
- Association avec les cancers prostatiques et pancréatiques.

Il faut faire une histologie devant un début précoce de poïkilodermie chez les jeunes enfants car l'image histologique du POIKTMP est très caractéristique.

Compte-rendu rédigé par

Dr Nicolas KLUGER

Dermatologue, Finlande

Hidrosadénite suppurée et maladies apparentées

L'hydrosadénite suppurée (HS) est une maladie inflammatoire chronique qui se caractérise par la formation de nodules douloureux sous la peau. Elle affecte souvent les régions intertrigineuses comme les aisselles et l'aîne et touche environ 4 individus sur 1 000. La HS syndromique appartient à un

sous-groupe de patients HS présentant plusieurs symptômes spécifiques ou maladies associées

Tableau. Exemples de HS syndromique

PASH

Pyoderma gangrenosum

Acné

HS

Mutation génétique : Les répétitions de CCTG sont plus nombreuses dans le promoteur de PSTPIP1

PAPASH

Arthrite à pyogène + PASH

Mutation génétique : PSTPIP1

PsAPASH

Arthrite psoriasique + PASH
Mutation génétique : inconnue

PASS

Pyoderma gangrenosum
Spondylarthrite ankylosante
HS
Mutation génétique : inconnue

Triade d'occlusion folliculaire

HS
Acné
Cellulite disséquante

Tétrade d'occlusion folliculaire

HS
Acné
Cellulite disséquante
Sinus pilonidal

PSTPIP1 : protéine 1 d'interaction avec la proline-sérine-thréonine phosphatase

Il existe plusieurs registres de patients HS, nationaux ou internationaux. L'expérience belge basée sur le registre européen de la HS (ERHS) qui réunit des données normalisées a été décrite pendant le congrès. Sur 508 patients atteints de HS, 60 % étaient des femmes, 40 % présentaient des antécédents familiaux de HS, 33 % étaient en surpoids/obèses, 73 % fumaient. Le retard de diagnostic moyen était de 7 ans. En ce qui concerne les comorbidités, 43 % souffraient de dépression, 32 % avaient des antécédents d'acné sévère et 7 % étaient atteints d'une maladie intestinale inflammatoire.

La HS syndromique était relativement rare avec 2 cas de PASH et 1 cas de PASS. L'association entre la HS et la spondylarthrite ankylosante était plus fréquente (16 patients). Le retard de diagnostic était plus long pour les patients atteints de HS syndromique, voisin de 17 ans. Le syndrome associé à la HS doit être soupçonné en cas d'épisodes récurrents de fièvre, de douleurs articulaires sévères, de lésions cutanées évoquant un pyoderma gangrenosum, de HS sévère et de résultats d'analyses biologiques suggérant une inflammation systémique.

La prise en charge peut être complexe et un traitement utilisant des médicaments biologiques tels que l'anti-TNF alpha ou l'anti-IL1 offre des rémissions.

Mesures des résultats

Il existe de nombreux types de mesure des résultats de la HS, depuis le score de Hurley originel (1989) jusqu'au HASI-R plus récent en 2021.

Le **stade de Hurley** est la première mesure développée, mais il décrit essentiellement les altérations locales.

Stade de Hurley

Présence de nodules inflammatoires et/ou d'abcès. Pas de tractus sinusaux, pas de cicatrice

II

Présence de nodules inflammatoires et/ou d'abcès
Formation de tractus sinusaux et/ou de cicatrices

III

Atteinte diffuse ou quasi diffuse de l'ensemble de la région

Le **score de Sartorius** (2003) prend en compte la région anatomique concernée (aisselle, aine, fessier ou une autre région ; distingue également côté gauche et côté droit et affecte 3 points par région atteinte), le nombre et le score des lésions (abcès, nodules, fistules, cicatrices avec des points par lésion pour toutes les régions concernées), la distance la plus longue entre 2 lésions pertinentes (< 5 cm, < 10 cm, > 10 cm) et le fait que toutes les lésions soient nettement séparées ou non par de la peau normale dans chaque région (oui 0, non 6). Ce score est assez difficile à utiliser dans la pratique clinique. Une version modifiée a été élaborée pour faciliter son utilisation.

L'**évaluation mondiale de la HS par les médecins** (2012) qui classe la maladie de nulle (0) à très sévère (5) en fonction du nombre d'abcès, de fistules drainantes, de nodules inflammatoires et non inflammatoires. L'utilisation de ce score est limitée par son incapacité à s'adapter aux changements de gravité.

La **réponse clinique à l'hidrosadénite suppurée** (HiSCR, 2014) utilisée dans les études sur l'adalimumab. La HiSCR est considérée comme atteinte quand il y a au moins une diminution de 50 % du nombre d'abcès et de nodules sans augmentation du nombre d'abcès et sans augmentation du nombre de tunnels de drainage par rapport à la valeur de référence. Elle est facile à utiliser, mais n'a pas été validée. Elle ne comprend pas l'inclusion dynamique des tunnels de drainage et pourrait être inutile pour les patients de score Hurley III présentant un nombre minimal d'abcès/de nodules.

Le **Système international de score de gravité de l'hidrosadénite suppurée** (IHS4, 2017) est un score continu qui comprend le nombre de nodules, le nombre d'abcès et de tunnels de drainage. La HS est bénigne si le score est < 4 points, et sévère si le score est > 10 points. C'est un score validé.

Cependant, des problèmes de fiabilité des scores se posent entre les observateurs, en particulier lorsque le nombre de lésions augmente. Ceci s'explique par le fait que le comptage des lésions demande du temps pendant la consultation et que les lésions uniques ne peuvent pas être mesurées en cas de lésions coalescentes. On peut y remédier en évaluant la surface corporelle atteinte, l'induration inflammatoire, la surface cutanée à vif et les changements de couleur inflammatoires. C'est pourquoi le HASI-R (Révision de l'indice de surface et de gravité de la HS) a été élaboré récemment.

Quelles sont les nouveautés concernant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique ?

La mortalité associée au syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et à la nécrolyse épidermique toxique (NET) est comprise entre 10 et 40 % et il y a des séquelles dans 90 % des cas. La mortalité à 6 semaines est de 23 % et de 34 % à 1 an

La NET est d'origine médicamenteuse dans 85 % des cas. Les médicaments responsables connus comprennent le cotrimoxazole, l'allopurinol et les médicaments antiépileptiques. Les médicaments anticancéreux (inhibiteurs de points de contrôle) constituent une nouvelle classe médicamenteuse qui devrait bientôt être utilisée pour le SSJ. Cependant, la dermatite lichénoïde vésiculeuse associée aux inhibiteurs de points de contrôle est plus fréquente et peut être confondue avec un SSJ.

Il est important de se souvenir qu'il existe des cas de nécrolyse épidermique (NE) sans traitement. La gravité est la même que pour la nécrolyse épidermique d'origine médicamenteuse. Ces patients présentent une voie pro-apoptotique différente de celle de la NE d'origine médicamenteuse avec une surexpression des marqueurs de l'apoptose tels que TWEAK et TRAIL.

En général, la mortalité est prédite par SCORTEN.

Tableau 1. SCORTEN

SCORTEN
Mortalité (%)
0-1
3,1
2
12,1
3
35,8
4
58,3
> 4
90

Un nouveau score à 5 facteurs a été élaboré (ABCD-10) : Âge > 50 ans, surface corporelle > 10 % au jour 0, bicarbonates < 20 mmol/l, cancer sous-jacent et dialyse avant l'admission

Une équipe asiatique a également indiqué que le rapport indice de distribution des globules rouges (IDR)/hémoglobine permettait aussi de prédire la mortalité hospitalière des patients atteints de SSJ/NET

Pour réduire la mortalité, le traitement consiste à gérer l'insuffisance cutanée aiguë, à interrompre la nécrolyse, à réduire les symptômes systémiques et à favoriser la cicatrisation. Les meilleures chances de survie sont associées à une prise en charge par une équipe expérimentée dans le traitement de cette maladie au sein d'une unité spécialisée. Les soins de soutien en phase aiguë consistent à chauffer la pièce, à hydrater le patient, à contrôler la douleur, à assurer une surveillance respiratoire étroite (en gardant à l'esprit le fait que l'atteinte laryngée est un facteur prédictif d'une atteinte pulmonaire), à contrôler l'infection, la nutrition et à prévenir l'anxiété. Il n'existe pas de certitude concernant le traitement systémique, car il faudrait réaliser des études contrôlées randomisées. Il existe une forte hétérogénéité entre les habitudes et les équipes : corticostéroïdes, immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (IgIV), anti-TNF alpha, etc. Une méta-analyse récente suggère que l'association des corticostéroïdes et des IgIV pourrait réduire la mortalité, mais

d'autres traitements tels que la cyclosporine seule ou associée à des IgIV ou bien des IgIV associées à une plasmaphérèse et de l'étanercept pourraient être des traitements efficaces. L'étanercept pourrait être un traitement prometteur, mais les modalités d'utilisation de l'étanercept ne sont pas claires.

Les cancers rares de la peau

Carcinomes annexiels cutanés

M. Battistella

Les carcinomes annexiels cutanés sont rares puisqu'ils représentent environ 0,05 % de tous les échantillons reçus par un laboratoire de dermatopathologie. Ils sont rares mais très variés comme l'illustre le tableau 1.

Tableau 1. Classification des carcinomes annexiels cutanés malins selon la classification 2018 de l'OMS (à l'exclusion des tumeurs bénignes)

Tumeurs à différenciation folliculaire

Carcinome matriciel (carcinome pilomatriciel)

Tumeur trichilemmale proliférante

Carcinome trichoblastique/carcinosarcome

Carcinome trichilemmal

Tumeurs à différenciation sébacée

Carcinome sébacé

Tumeurs spécifiques à un site

Maladie de Paget mammaire

Maladie de Paget extramammaire

Adénocarcinome des glandes ano-génitales de type mammaire

Tumeur phyllode des glandes ano-génitales de type mammaire

Tumeurs avec différenciation des glandes sudoripares

Carcinome annexiel microkystique

Porocarcinome

Tumeur mixte maligne

Hidradénocarcinome

Carcinome mucineux

Adénocarcinome papillaire digital

Carcinome adénoïde kystique

Adénocarcinome annexiel NOS

Carcinome survenant dans un spiradénome, un cylindrome ou un spiradénocylindrome

Carcinome des glandes sudoripares à production de mucine endocrine

Carcinome eccrine ductal squamoïde

Syringocystadénocarcinome papillifère

Carcinome sécrétoire

Carcinome cribriforme

Carcinome histiocytaire/à cellules d'anneau de sceau

Par ailleurs, l'identification de nouveaux facteurs/réarrangements moléculaires a permis de mieux distinguer les sous-types de carcinomes annexiels.

Selon la base de données française du réseau CARADERM (CAncers RAres DERMatologiques) dédiée aux cancers rares de la peau, les carcinomes annexiels sont majoritairement d'origine

sudorale (50 %), suivis par une différenciation folliculaire (38 %) et sébacée (10 %). Ils sont principalement situés dans la région de la tête et du cou (> 50 % des cas), suivis par le tronc (13 %). Le carcinome trichoblastique est le type le plus fréquent (28 %), suivi du porocarcinome (12 %), du carcinome sébacé et de la maladie de Paget extramammaire (9,7 % chacun). Établir un diagnostic exact peut représenter un défi pour les pathologistes et les dermatopathologistes. Ce sont les tumeurs avec différenciation des glandes sudoripares qui posent le plus de difficultés. Tous les carcinomes annexiels ne présentent pas le même risque de récurrence locale ou de métastase. On manque actuellement de données fiables pour la plupart des sous-types rares.

Il n'existe pas encore de consensus en ce qui concerne les soins cliniques. Les auteurs préconisent une marge de sécurité de 5 mm et un suivi par (auto-)examen clinique. Cependant, il est difficile de déterminer si certains carcinomes annexiels nécessitent des marges plus importantes (> 5 mm), une chirurgie de Mohs ou des ganglions lymphatiques sentinelles. Il semble plus prudent de proposer des recommandations au cas par cas plutôt que des recommandations globales qui pourraient ne pas être adaptées à toutes les tumeurs.

Des études de cohorte prospectives portant sur le comportement à long terme et les facteurs histopronostiques, un consensus sur les directives de soins et des essais cliniques dédiés sont nécessaires.

Les maladies bulleuses auto-immunes

Pemphigoïde bulleuse : difficultés pratiques et progrès en termes de prise en charge

Luca Borradori

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la dermatose bulleuse auto-immune sous-épidermique la plus fréquente, touchant principalement les personnes âgées. Elle se caractérise par des cloques sous-épidermiques avec un infiltrat dermique neutrophile et éosinophile et des dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale épidermique. Elle résulte d'une réponse auto-immune vis-à-vis des antigènes des hémidesmosomes BP180 et BP230. Le taux d'incidence global annuel est de 10 à 40 cas pour 1 million d'habitants et il augmente après 70 ans. Parce qu'il n'existe aucune preuve d'une association significative avec des tumeurs malignes ou des maladies auto-immunes, le dépistage doit se limiter aux symptômes évocateurs. En revanche, il existe un lien connu entre la PB et les troubles neurologiques et psychiatriques (accident vasculaire cérébral, démence, maladie de Parkinson, sclérose en plaques, épilepsie, etc.). La PB peut également être induite par la prise de certains médicaments (antagonistes de l'aldostérone, anticholinergiques, médicaments dopaminergiques, gliptines et inhibiteurs de points de contrôle immunitaire). Le diagnostic repose sur l'immunofluorescence directe associée à la détection d'anticorps circulants grâce aux tests ELISA ou à l'immunofluorescence indirecte. Les symptômes négatifs classiques en faveur de la PB sont : l'absence de cicatrices atrophiques, l'absence d'atteinte de la tête et du cou et l'absence d'atteinte des muqueuses.

Les nouvelles recommandations européennes pour la prise en charge de la PB (2022) devraient être bientôt publiées.

PB légère ou modérée

Sévère

Première ligne

CS topiques très puissants, une ou deux fois par jour sur tout le corps

Ou
CS oraux 0,5 mg/kg/jour

CS topiques très puissants, une ou deux fois par jour sur tout le corps
Ou
CS oraux 0,5 mg/kg/jour

CS dépendant, récidivant, réfractaire

Méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil
En cas de PB modérée, doxycycline ou dapsone
Rituximab
Immunoglobulines par voie intraveineuse
Omalizumab
Dupilumab

a

CS : corticostéroïdes

Les maladies bulleuses cutanées auto-immunes chez le nouveau-né et l'enfant **Dedee Murrell**

Chez le nouveau-né, la maladie bulleuse la plus courante est l'épidermolyse bulleuse. Dans de nombreux cas, l'un des parents présente une EB. La consanguinité est un facteur de risque de cette affection.

Le pemphigus néonatal et la pemphigoïde bulleuse (PB) sont vraisemblablement causés par un transfert passif d'auto-anticorps maternels à travers le placenta.

Le pemphigus néonatal se caractérise par une forte prédominance masculine, une proportion élevée de naissances prématurées, une moindre atteinte des muqueuses et des lésions cutanées plus étendues par rapport au pemphigus de l'adulte. Il se présente sous forme de vésicules ou d'érosions. L'activité du pemphigus chez la mère n'est pas corrélée à celle du nouveau-né mais elle est plus probable si la maladie n'est pas contrôlée pendant la grossesse.

- Le pemphigus infantile est très rare. La maladie se déclare vers l'âge de 8 ans. L'atteinte des muqueuses est plus fréquente que celle de la peau. La maladie peut être mortelle mais l'utilisation de corticostéroïdes et d'autres immunosuppresseurs (mycophénolate, azathioprine, dapsone, etc.) provoque également des effets secondaires. La rémission complète sans traitement est rare (< 20 %). Le rituximab a été utilisé avec un certain succès chez des enfants atteints de pemphigus.
- Un pemphigus paranéoplasique a été observé chez l'enfant dans le cadre de la maladie de Castleman.
- La PB néonatale est généralement la conséquence d'une pemphigoïde gestationnelle (PG). Elle touche 5 à 10 % des nouveau-nés issus de mères atteintes de cette PG. Les anticorps anti-PB180 sont transférés au fœtus de manière passive. La PB est alors transitoire chez le nouveau-né et guérit spontanément en quelques semaines.
- La PB de l'enfant est une affection différente car elle n'est pas liée au transfert passif d'auto-anticorps. Elle peut être déclenchée par la vaccination. Moins d'une centaine de cas ont été signalés, la plupart concernant des enfants de plus de 6 mois. La pemphigoïde se manifeste de façon variable par des cloques, des érosions, des vésicules, des plaques d'urticaire ou des éruptions réticulaires.
- Des cas de dermatose bulleuse à IgA linéaire néonatale sévère, parfois d'issue létale, ont été rapportés alors que les mères ne présentaient aucun symptôme ni anticorps circulants. Une

équipe japonaise a récemment mis en évidence la présence d'IgA sécrétoires dans le lait maternel. L'interruption de l'allaitement a permis d'améliorer les symptômes chez le nouveau-né.

- Les dermatoses bulleuses à IgA linéaires de l'enfant affectent le visage, le tronc et les extrémités.
- En cas de dermatite herpétiforme chez l'enfant, le traitement consiste à éviter le gluten, à administrer de la dapsons, des corticostéroïdes locaux et, si nécessaire, des corticostéroïdes systémiques.

Tableau. Schémas thérapeutiques des maladies vésiculeuses auto-immunes de l'enfant

Corticostéroïdes systémiques

Prednisone 0,5 à 1 mg/kg/jour

Dapsone

0,5 à 2 mg/kg/jour

Sulfapyridine

150 mg/kg/jour

Colchicine

0,5 mg 2 fois/jour en cas de contre-indication à la dapsons

Azathioprine

1 à 2,5 mg/kg/jour

Rituximab

2 à 4 doses de 375 mg/m²

Réactions médicamenteuses graves

DRESS : L'expérience Taïwanaise

Chia-Yu Chu, de l'hôpital universitaire national de Taïwan, à Taipei (Taïwan), a présenté les principales caractéristiques et sa propre expérience du DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).

- Le DRESS est un syndrome d'hypersensibilité qui survient sous une forme aiguë dans les deux premiers mois suivant le début de la prise du médicament. Il se manifeste par des papules infiltrées, un œdème facial ou une érythrodermie/dermatite exfoliative associés à de la fièvre, une lymphadénopathie, une hyperéosinophilie et des lymphocytes atypiques, ainsi qu'à une atteinte organique telle qu'une hépatite, une néphrite, une pneumonie ou une cardiopathie.
- Les signes évocateurs du DRESS sont : un œdème facial, des papules infiltrées, une évolution purpurique s'étendant au-delà des jambes et une desquamation psoriasiforme.
- Les lésions hépatiques sont courantes dans le DRESS et fréquemment associées à une lymphocytose atypique. Le type cholestatique est le plus répandu. Dans moins de 10 % des cas, l'atteinte hépatique précède les manifestations cutanées.
- Parmi les causes les plus fréquentes du DRESS figurent l'allopurinol, les médicaments anti-épileptiques (tels que la phénytoïne, la carbamazépine, la lamotrigine), les sulfamides, les

antibiotiques et les médicaments antituberculeux.

- La présence concomitante de trois motifs histopathologiques (motif eczémateux, dermatite d'interface et lésions vasculaires) dans un échantillon de peau est caractéristique du DRESS et témoigne d'une relation significative avec la gravité clinique.
- Le DRESS est caractérisé par la réactivation du HHV-6. Les réactivations de l'EBV et du CMV semblent être une conséquence des « tempêtes de cytokines » qui se produisent lors du DRESS.
- Les conséquences du DRESS peuvent être divisées en deux types principaux qui semblent survenir dans des groupes d'âge différents ; les jeunes patients ayant tendance à développer des maladies auto-immunes, tandis que les patients âgés sont plus vulnérables à la défaillance des organes.
- En cas d'exanthème médicamenteux, la combinaison fièvre + éosinophilie + augmentation des enzymes hépatiques ou des lymphocytes atypiques (ou les deux) a une valeur prédictive positive de 100 % pour le DRESS.

Autres maladies rares de la peau

Repositionnement de médicaments dans le cadre de l'érythromélgie primaire

Céline Gréco

L'érythromélgie primaire est une neuropathie autosomique dominante causée par des mutations des gènes codant pour les canaux sodiques voltage dépendants (SCN9A). Son incidence est d'environ 0,36 à 1,1/100 000 personnes et elle se caractérise par des épisodes de douleur et d'érythème au niveau des mains et des pieds, déclenchés par la chaleur ou l'exercice et améliorés par le froid, le repos ou l'élévation. Sur le plan clinique, le patient présente une rougeur, une augmentation de la température locale et une importante sensation de brûlure.

Les mutations de SCN9A sont responsables d'un gain de fonction des nocicepteurs Nav1.7 qui connaissent une hyperexcitabilité à des stimuli infraliminaires. À ce jour, il n'existe aucun médicament approuvé. On essaye généralement divers anesthésiques topiques, des anti-épileptiques oraux, des antidépresseurs, des opioïdes. En raison des douleurs chroniques, l'impact sur la qualité de vie est important.

En l'absence de traitements approuvés, la solution passe par le repositionnement des médicaments :

- La mépyramine topique, un antihistaminique, peut bloquer les canaux sodiques des nocicepteurs ; la mépyramine peut inhiber les canaux Nav1.7 mutants. Une crème à 20 % de mépyramine (émulsion huile dans l'eau) deux fois par jour ou selon les besoins a permis une diminution spectaculaire de l'intensité de la douleur de 8/10 à 1/10, lors des crises d'érythromélgie, chez 12 patients sur 14.
- L'amitriptyline topique. Une crème à 10 % (émulsion huile dans l'eau) deux fois par jour ou selon les besoins a permis de réduire l'intensité de la douleur de 7,9/10 à 1,9/10, chez 8 patients sur 10. Les patients chez qui la mépyramine n'était pas efficace n'ont pas non plus répondu à l'amitriptyline topique.
- Le cannabidiol systémique à raison de 1200-1500 mg/j (trois fois par jour) a été associé à une réduction de la douleur de 8,6/10 à 2,8/10 en trois mois. Tous les patients ont arrêté les opioïdes, les benzodiazépines, les anti-épileptiques et la mexilétine.

Céline Gréco a déclaré qu'elle traitait actuellement ses patients avec une combinaison de cannabidiol oral et d'un traitement topique (soit la mépyramine, soit l'amitriptyline).

Ne manquez aucun comptes-rendus de congrès



BIOLOGY AT THE SERVICE OF DERMATOLOGY

Learn more about NAOS, French ecobiology company
founder of BIODERMA, on www.naos.com