

réalités

n° 287

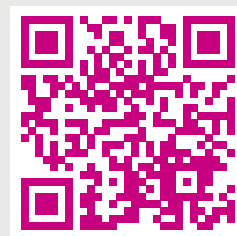
Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



Comptes rendus des 15^{es} JIRD

3 et 4 octobre 2019

Palais des Congrès – Bordeaux



www.realites-dermatologiques.com

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



L'ACNÉ PEUT MARQUER À VIE

EPIDUO® 0,3% / 2,5%, gel
adapalène / peroxyde de benzoyle



Nouvelle donnée de sécurité concernant l'adapalène : Les rétinoïdes topiques sont contre-indiqués, par mesure de précaution, chez les femmes enceintes et chez celles qui envisagent une grossesse (Lettre aux professionnels de santé, Décembre 2018).

EPIDUO 0,3%/2,5% gel est indiqué dans le traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons et de nombreuses papules et pustules.

Lorsque l'ensemble du visage est atteint par de nombreuses papulopustules, un bénéfice clinique plus élevé a été observé chez les patients traités avec EPIDUO 0,3% / 2,5% gel par rapport au traitement de référence (EPIDUO 0,1% / 2,5% gel). Le prescripteur peut choisir entre les deux dosages en fonction de l'atteinte et de la gravité clinique du patient. Un dosage plus faible d'EPIDUO est disponible (EPIDUO 0,1% / 2,5% gel) et ce dosage doit être envisagé chez les patients atteints d'acné vulgaire modérée.

L'utilisation d'EPIDUO 0,3% / 2,5% gel n'est pas recommandée chez les patients atteints d'acné nodulaire sévère ou d'acné nodulocystique en raison du risque de réponse thérapeutique insuffisante.^[1]

La combinaison peroxyde de benzoyle + rétinoïde local est recommandée pour le traitement des acnés légères (grade 2), moyennes (grade 3) associée ou non à une cycline per os, et sévères (grade 4) en association avec une cycline per os.^[1]

[1] Résumé des caractéristiques du produit [2] Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné : "Traitement de l'acné par voie locale et générale" élaborées par la SFD et labélisées par la HAS le 10 juin 2015

Éditorial

JIRD 2020

Chère consœur, cher confrère,

Comme nous l'avions annoncé lors des dernières Journées Interactives de Réalités thérapeutiques en Dermatologie, nous avons réalisé un sondage auprès des dermatologues ayant déjà participé aux JIRD pour leur demander s'il souhaitaient, pour 2020, revenir au Palais des Congrès de Versailles après la fin des travaux prévue pour juillet ou rester à Bordeaux.

Vous avez été très nombreux à nous répondre de la France entière et nous vous remercions de l'intérêt que vous portez depuis de longues années à ces journées.

L'analyse des résultats de ce sondage est très claire : **vous avez été plus de 75 % à déclarer vouloir revenir au Palais des Congrès de Versailles.**

Comme à l'accoutumée, nous respectons votre choix et avons le plaisir de vous annoncer que les

16^{es} Journées Interactives de Réalités thérapeutiques en Dermatologie auront lieu les 15 et 16 octobre 2020 au Palais des Congrès de Versailles

Les thèmes que vous avez choisis pour ces 16^{es} JIRD sont les suivants :

- Jeudi 15/10 matin : **Épigénétique et génétique**, sous la présidence du Pr Smaïl Hadj-Rabia.
- Jeudi 15/10 après-midi : **Dermatoses infantiles systémiques**, sous la présidence du Dr Maryam Piram.
- Vendredi 16/10 : **La main en dermatologie**, sous la présidence des Prs Camille Francès et Philippe Berbis.

Une demande d'accréditation DPC sera déposée dans les jours qui viennent pour la journée du 15/10.

Nous espérons vous voir très nombreux aux 16^{es} JIRD !

Amicalement

Dr Michel Rybojad

Dr Richard Niddam





Pour vos patients, **1^{ÈRE} BIOTHÉRAPIE**
disponible dans le traitement de la
DERMATITE ATOPIQUE MODÉRÉE à SÉVÈRE.



OBJECTIFS PARTAGÉS

VERS UN BIEN-ÊTRE RETROUVÉ

DUPIXENT® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. (1) DUPIXENT® est un traitement de seconde intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. (2)

1^{er} anticorps monoclonal entièrement humain qui inhibe spécifiquement les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, deux cytokines majeures dans le mécanisme de la dermatite atopique.

Pour une information complète, se reporter au résumé des caractéristiques du produit DUPIXENT® disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou en flashant le QR code :



DUPIXENT® est un médicament d'exception, respecter la Fiche d'Information Thérapeutique.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

IL : interleukine

1. Résumé des caractéristiques du produit DUPIXENT® (dupilumab).

2. HAS. Avis de la commission de la transparence DUPIXENT® (dupilumab) s- 11 juillet 2018.

Sanofi Genzyme et Regeneron s'engagent dans le programme de développement et de commercialisation de DUPIXENT®

DUPIXENT®
(dupilumab) Injection 300mg

SANOFI GENZYME 

réalités

Thérapeutiques en
DERMATO-VÉNÉROLOGIE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr S. Aractingi, Pr H. Bachelez, Dr R. Baran,
Pr N. Basset-Seguin, Dr P. Beaulieu,
Pr C. Bedane, Pr P. Berbis, Pr C. Bodemer,
Dr P. Bouhanna, Pr F. Cambazard,
Pr E. Caumes, Pr A. Claudy, Pr B. Cribier,
Pr Y. De Prost, Pr V. Descamps,
Pr L. Dubertret, Pr N. Dupin, Dr S. Fraitag,
Pr C. Francès, Pr J.J. Grob, Pr J.P. Lacour,
Pr C. Lebbé, Pr D. Lipsker, Pr J.P. Marty,
Pr J. Meynadier, Pr M. Mokni, Dr S. Mordon,
Pr J.P. Ortonne, Pr P. Morel, Dr G. Rousselet,
Dr M.D. Vignon-Pennamen

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr G. Abirached, Dr S. Barbarot,
Dr O. Bayrou, Dr E. Bourrat, Dr S. Dahan,
Pr O. Dereure, Dr A. Dupuy, Dr D. Kerob,
Dr I. Lazareth, Dr J.M. Mazer, Dr I. Morailon,
Dr N. Scharz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75400 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 4^e trimestre 2019

Sommaire

Décembre 2019

Cahier 1

n° 287



Éditorial

- 5** **JIRD 2020**
M. Rybojad, R. Niddam

Jeudi 3 octobre 2019 Peau et immunité

MISES AU POINT INTERACTIVES

- 10** **Immunologie de la peau en pratique**
J.-D. Bouaziz

- 14** **Un granulome, des granulomes ?**
N. Ortonne

- 15** **Un anticorps, une maladie auto-immune**
M. Jachiet

QUESTIONS FLASH

- 12** **Une cellule inflammatoire, une maladie ?**
N. Ortonne

Jeudi 3 octobre 2019

Dermatoses inflammatoires chroniques

MISES AU POINT INTERACTIVES

- 18** **Actualités thérapeutiques dans la dermatite atopique**
J. Seneschal

- 20** **Prise en charge thérapeutique de la maladie de Verneuil : entre traitements médicaux, chirurgie et thérapies du futur**
O. Cogrel

- 28** **Le méthotrexate au long cours dans le psoriasis : place des examens complémentaires pour le suivi hépatique**
J.-B. Monfort

- 30** **Pustulose palmoplantaire et psoriasis pustuleux généralisé : actualités**
E. Bégon

- 31** **Lichen plan : stratégie thérapeutique**
F. Chasset

QUESTIONS FLASH

- 26** **Gestion des biothérapies en cabinet libéral**
M. Chamailard-Pujol

- 26** **Rosacée : prise en charge des situations difficiles**
J.-B. Monfort

- 33** **Lupus chronique : prise en charge thérapeutique**
F. Chasset

Vendredi 4 octobre 2018

Pathologies tumorales en dermatologie

MISES AU POINT INTERACTIVES

- 38** Traitement du mélanome : y a-t-il un espoir de guérison ?
S. Monestier
- 43** Accès à l'innovation thérapeutique : l'exemple de l'oncodermatologie. Les Français sont-ils pénalisés ?
I. Borget

QUESTIONS FLASH

- 47** Prévention et dépistage des cancers cutanés : au-delà du convenu, que devrions-nous faire ?
S. Monestier
- 48** Mélanome de Dubreuilh : y-a-t-il une alternative crédible à la chirurgie en pratique clinique ?
J.-M. Amici
- 50** Kératoses actiniques : y a-t-il des stratégies thérapeutiques meilleures que d'autres ?
J.-M. Amici
- 52** Comment je prends en charge une papulose bowénoïde
J.-N. Dauendorffer
- 53** Les toxicités définitives des immunothérapies : comment éclairer le choix des patients ?
C. Dutriaux

- 54** Cancers cutanés et biothérapies : quelles décisions prendre ?
L. dequidt

- 56** Carcinomes épidermoïdes cutanés et nouvelles classifications : quels facteurs pronostiques le clinicien doit-il avoir en tête ?
F. Herms

- 56** Prolifération mélanocytaire indéterminée : doit-on cacher son incertitude derrière des mots sans intérêt opérationnel ?
B. Vergier

- 59** Lymphomes cutanés : flashs d'actualité
A. de Masson

- 61** Les tumeurs cutanées malignes de l'enfant
S. Fraitag

Un cahier 2 "La douleur cutanée en dermatologie : une nouvelle approche thérapeutique" est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 25.

Image de couverture : ©art4all@shutterstock.



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



Jeudi 3 octobre 2019

Peau et immunité

Concepteur : J.-D. Bouaziz

Mises au point interactives – Peau et immunité

Immunologie de la peau en pratique



J.-D. BOUAZIZ

Service de Dermatologie et équipe Inserm “Immunité cutanée et Inflammation”, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

système immunitaire. Si l’on réfléchit plus loin, les maladies inflammatoires ne sont liées qu’à la dérégulation du système immunitaire (une maladie inflammatoire est immunitaire) et le système immunitaire est modulé non seulement par le polymorphisme des gènes mais aussi par toutes les petites molécules qui régulent l’expression des gènes (épigénome), par l’environnement, la structure des épithéliums, le neuropsychisme, le microbiote et le métabolisme, tous ces acteurs ayant un impact sur les cellules immunes (*fig. 1*).

Revisitons les concepts

Nous avons tous appris que les maladies inflammatoires et auto-immunes étaient la résultante d’un triptyque de régulation entre les gènes, l’environnement et le

La cinétique du système immunitaire

Le système immunitaire n’est pas figé, il s’active et s’inactive en fonction des situations de stress (infection, cancer) mais, de manière impressionnante, la

plupart du temps, il arrive chez l’individu à retrouver des fonctions dites “homéostatiques”, “de base”, ce qui empêche d’arriver à une situation d’hyperimmunité permanente (maladie auto-immune) ou d’hypo-immunité permanente (qui favorise l’émergence des cancers) [1]. Cet équilibre est lié à un fin système de régulation entre des cellules immunitaires effectrices et régulatrices.

La gestion des énergies

Comme résumé sur la *figure 2* (inspirée de Straub RH, *Nat Rev Rheumatol*, 2017),

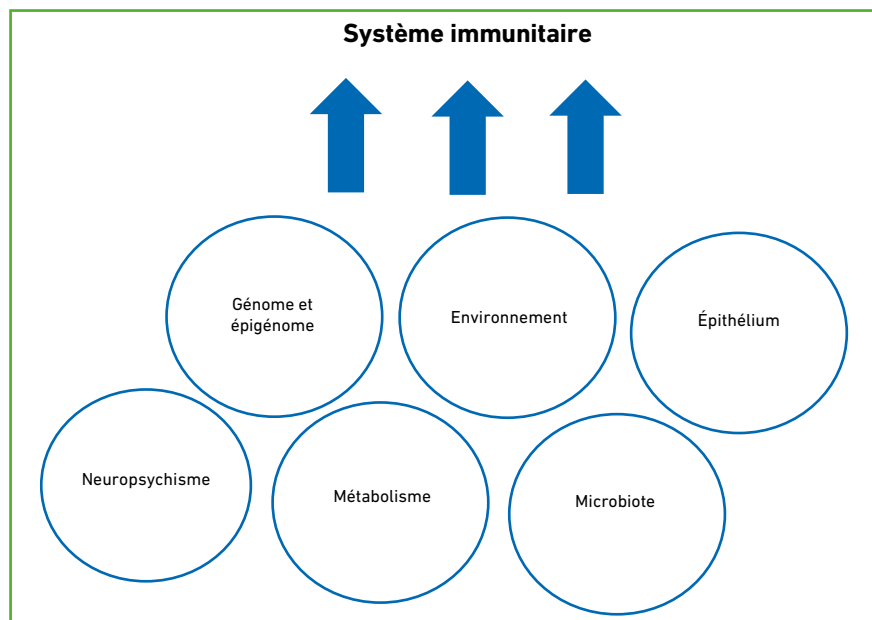


Fig. 1.

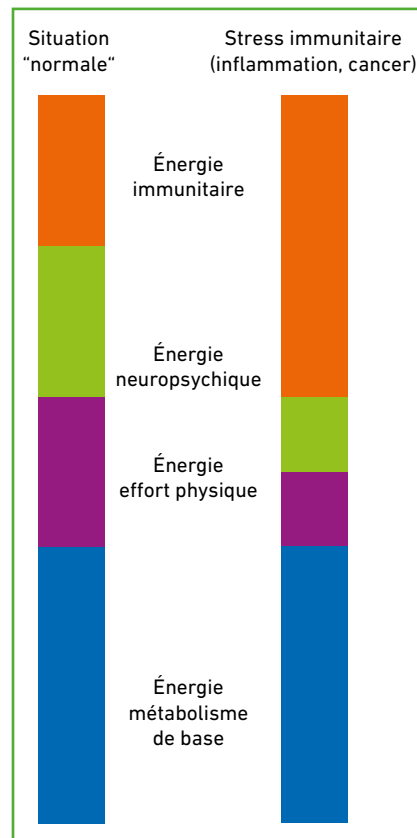


Fig. 2.

dans une situation normale, nous utilisons l'énergie apportée par notre alimentation pour assurer le fonctionnement de nos organes (énergie de base), nous dépenser (énergie de dépense physique), assurer le fonctionnement de notre cerveau et être en bonne forme psychique (énergie neuropsychique), et assurer le fonctionnement homéostatique de notre système immunitaire (panel de gauche de la **figure 2**). Lorsque le système immunitaire s'active (infections, cancer, maladie inflammatoire), l'énergie de base reste inchangée mais l'énergie du système immunitaire "puise" dans les autres compartiments, ce qui explique que nous soyons alors fatigués et/ou déprimés, et/ou incapables de réfléchir aussi bien (panel de droite de la **figure 2**).

Les acteurs du système immunitaire cutané

La peau est un organe lymphoïde tertiaire. Lorsqu'un stimulus externe (un antigène infectieux ou un allergène, par exemple) vient stimuler le système immunitaire de la peau, il y a :

– d'abord activation des cellules immunitaires innées de la peau : les cellules dendritiques, les macrophages, les cellules NK, les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles (première ligne d'activation);

– puis activation des cellules immunitaires adaptatives : lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui tuent les cellules infectées ou cancéreuses, lymphocytes T CD4 auxiliaires qui créent une inflammation

polymorphe (Th1 des connectivites, Th2 de l'atopie, Th17 du psoriasis) et lymphocytes B qui donnent naissance aux plasmocytes qui produisent les anticorps.

Zoom sur l'inflammation atopique

L'inflammation atopique (asthme, dermatite atopique) est une inflammation dite des lymphocytes Th2 caractérisée par des cytokines Th2 (IL4, IL5, IL13, TSLP, IL31, IL33) qui recrute des polynucléaires éosinophiles et des lymphocytes B à l'origine de plasmocytes producteurs d'IgE. Les pneumologues l'ont déjà bien compris : il existe des inflammations atopiques très dépendantes des allergènes externes (asthme allergique) et des inflammations atopiques moins sensibles aux allergènes externes (asthme non allergique). Certains profils de patients ayant une dermatite atopique (endophénotypes) sont également plus ou moins sensibles aux allergènes de l'environnement.

Zoom sur l'inflammation psoriasique

L'inflammation psoriasique est une inflammation dite des lymphocytes Th17 caractérisée par des cytokines Th17 (IL17, IL23, IL22) qui recrutent des polynucléaires neutrophiles. La cytokine qui dit au lymphocyte CD4 Th de devenir Th17 est l'IL23.

Zoom sur l'inflammation des connectivites

Les maladies auto-immunes non spécifiques d'organes (lupus, dermatomyosite, par exemple) se caractérisent par une boucle d'inflammation qui débute par une activation des cellules dendritiques plasmacytoïdes qui produisent les interférons de type 1 (interféron α), des cytokines comme l'IL6, des lymphocytes Th1, et des lymphocytes B et des plasmocytes auto-réactifs qui produisent des auto-anticorps, essentiellement contre des antigènes des noyaux des cellules.

Conclusion

La compréhension des mécanismes immunologiques des maladies est indispensable pour une approche intégrative de la médecine incluant l'alimentation, le psychisme et le repos, et pour mieux comprendre et utiliser les nouveaux traitements qui ciblent les molécules clés de l'inflammation.

BIBLIOGRAPHIE

1. BRODIN P, DAVIS MM. Human Immune System Variation. *Nat Rev Immunol*, 2017;17:21-29.

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

Questions flash – Peau et immunité

Une cellule inflammatoire, une maladie ?

N. ORTONNE
Département de Pathologie,
Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL.

Il est bien entendu impossible de dire qu'à un type cellulaire correspond une maladie inflammatoire dermatologique. C'est particulièrement vrai pour les pathologies infectieuses qui se manifestent plus généralement par des infiltrats polymorphes, dans lesquels tous les types cellulaires de l'inflammation peuvent coexister. Néanmoins, l'identification du ou des types cellulaires prédominant(s) dans les infiltrats cutanés est un des éléments clés du raisonnement diagnostique dermatopathologique. Ce raisonnement prend par ailleurs en compte l'architecture et la topographie des infiltrats (profondeur dans le derme, voire atteinte de l'hypoderme, densité et topographie précise) ainsi que les lésions élémentaires associées. Ces dernières peuvent s'intégrer dans un profil (*pattern*) inflammatoire (eczématiforme, dermatose d'interface lichénoïde...).

L'identification de lymphocytes dans le derme est un paramètre peu utile pour le diagnostic car ceux-ci sont presque constants dans les dermatoses inflammatoires, en particulier dans le derme superficiel. Cependant, l'existence d'un infiltrat lymphocytaire ou lymphoplasmocytaire dermique profond et/ou hypodermique a une valeur diagnostique certaine, puisque cela restreint le champ des hypothèses diagnostiques, incitant à rechercher en premier lieu un lupus, un lymphome cutané primitif ou secondaire, ou une infection (borréliose, par exemple) ou réaction à piqûre d'insecte.

La présence de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles ou de granulomes histiocytaires est quant à elle d'une grande valeur diagnostique.

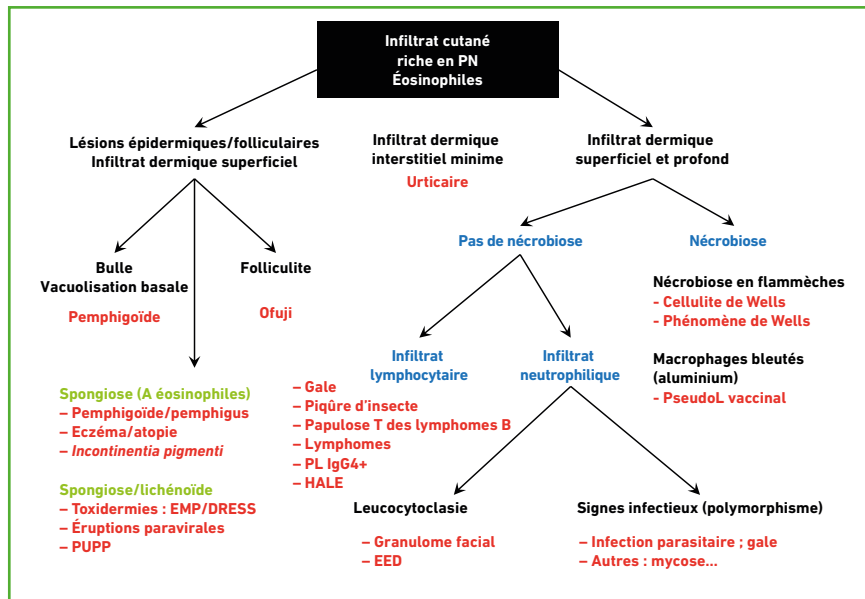


Fig. 1 : Algorithme résumant les étiologies des infiltrats dermiques riches en polynucléaires éosinophiles.

L'identification de polynucléaires éosinophiles (PNéo) permet par exemple d'évoquer plus particulièrement certaines maladies, comme illustré dans l'algorithme présenté dans la **figure 1**. La présence de PNéo dans le derme superficiel associée à des lésions épidermiques ou folliculaires permettra ainsi d'évoquer une pemphigoïde (**fig. 2A**), un eczéma ou une toxidermie (exanthème maculopapuleux ou DRESS, **fig. 2B**), sans oublier d'autres maladies plus rares survenant dans des contextes particuliers. Si l'infiltrat riche en PNéo s'étend dans le derme profond, certaines lésions élémentaires infectieuses permettront de reconnaître un lymphome, une hyperplasie angiolymphoïde, un pseudolymphome IgG4+, une gale (nodule scabieux), une réaction à piqûre d'insecte (infiltrat lymphocytaire prédominant), une cellulite de Wells (nécrobiose en flammèches) ou un pseudo-lymphome vaccinal (nécrose avec macrophages bleutés chargés d'aluminium). Si l'infiltrat est polymorphe, éventuellement associé à une fibrose, il faudra penser en priorité à une lésion infectieuse ou du spectre du granulome facial (*erythema elevatum diutinum*).

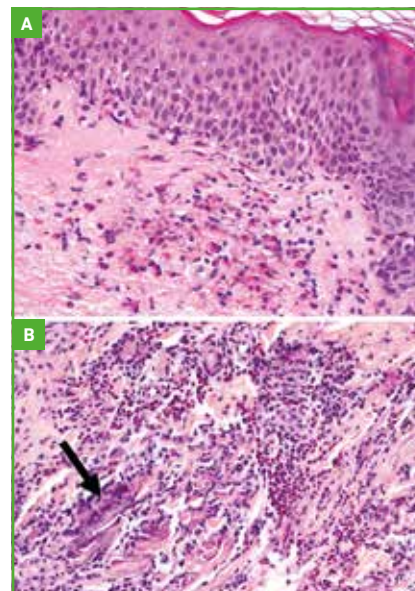


Fig. 2A : Infiltrat dermique superficiel, presque exclusivement constitué de polynucléaires éosinophiles, reconnaissables par leur noyau bilobé et leur cytoplasme très éosinophile. Ils s'étendent dans l'épiderme, au niveau de la basale, qui apparaît vacuolisée, témoignant de micro-décollements débutants, associés à une spongiose et réalisant une image de "spongiose à éosinophiles" (HES, x 200) ; B : infiltrat dermique au cours d'une toxidermie sévère de type DRESS syndrome montrant des lymphocytes et de nombreux polynucléaires éosinophiles. On remarque un foyer de nécrobiose du collagène en flammèche (*pointe de flèche*) rappelant ce que l'on voit plus classiquement dans la cellulite de Wells, réalisant ici un "phénomène de Wells" (HES, x 200).

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie
vous invite à la retransmission **EN DIRECT**
sur internet de la **webconférence interactive** organisée le
Jeudi 16 janvier 2020 de 20 h 45 à 22 h 00



Cas cliniques dans le psoriasis



► **Dr Bruno HALIOUA**
(Paris)



► **Dr Josiane PARIER**
(Paris)



► **Dr Mathilde KEMULA**
(Paris)



► **Dr Carlos-Pierre ADEM**
(Dreux)

Pendant toute la durée de la webconférence interactive,
vous pourrez poser **EN DIRECT** des questions aux experts.

Cette retransmission est accessible sur le site :
<https://pso4.realites-dermatologiques.com>



Inscrivez-vous

La retransmission est strictement réservée au corps médical.
Inscription obligatoire.

Cette webconférence est organisée avec le soutien institutionnel de



Questions flash – Peau et immunité

POUR EN SAVOIR PLUS

- WALKER S, WANG C, WALRADT T *et al.* Identification of a gain-of-function STAT3 mutation (p.Y640F) in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *Blood*, 2016;127:948-951.
- ORTONNE N, VALEYRIE-ALLANORE L, BASTUJGARIN S *et al.* Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol*, 2015;173:50-58.
- ORTONNE N, WECHSLER J, BAGOT M *et al.* Granuloma faciale: a clinicopathologic study of 66 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2005;53:1002-1009.

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

Un granulome, des granulomes ?

N. ORTONNE
Département de Pathologie,
Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL.

C'est certainement au pluriel qu'il faut envisager les maladies cutanées granulomateuses. D'abord parce que, cliniquement, les dermatoses granulomateuses sont rarement unilésionnelles. Ensuite, parce qu'il existe plusieurs formes de granulomes d'un point de vue histologique : granulomes épithélioïdes et géantocellulaires, interstitiels ou diffus, avec ou sans nécrobiose, ou xanthomisation (**fig. 1**). Enfin, les étiologies des dermatoses granulomateuses sont multiples (infectieuses, inflammatoires, auto-immunes...), résumées dans les deux algorithmes anatomocliniques présentés en **figure 2**. Les causes de granulomes épithélioïdes sont notamment les plus nombreuses lorsque les lésions sont localisées au visage : pathologies localisées (infections d'inoculation, granulome silicotique) ou systémiques (sarcoïdose), de causes identifiables (mycobactérie) ou idiopathiques (lupus miliaire disséminé).

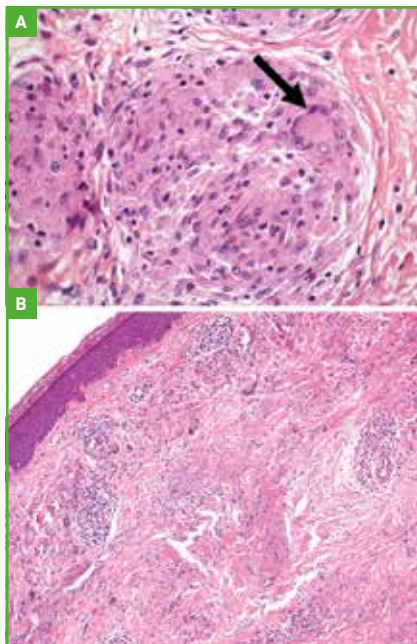


Fig. 1A: Granulome épithélioïde et géantocellulaire, réalisant un amas d'histiocytes épithélioïdes avec quelques cellules géantes multinucléées (**pointe de flèche**), entouré d'une fibrose et intriqué avec quelques lymphocytes (HES, x 400); **B:** granulome interstitiel entourant une plage de nécrobiose du collagène (HES, x 100).

Certaines maladies ont une présentation granulomateuse systématique alors que d'autres dermatoses peuvent se présenter de façon occasionnelle par des granulomes (lymphomes cutanés primitifs ou secondaires) ou au cours de leur évolution (rosacée granulomateuse). Les granulomes interstitiels et diffus incitent à chercher une pathologie chronique sous-jacente : dermatite interstitielle granulomateuse (lupus et autres connectivites ou polyarthrite rhumatoïde [PR]), nécrobiose lipoïdique (diabète), nodule rhumatoïde (PR), scléromyxœdème (dysglobulinémie monoclonale).

Le caractère granulomateux des lésions n'est pas toujours cliniquement évident, même si certains aspects sont évocateurs, comme les lésions de couleur jaune orangé secondaires à la présence d'histiocytes spumeux. Si certains aspects cliniques sont très évocateurs d'une étiologie bien particulière, comme le caractère annulaire pour le granulome annulaire, le diagnostic requiert fréquemment une confrontation anatomo-

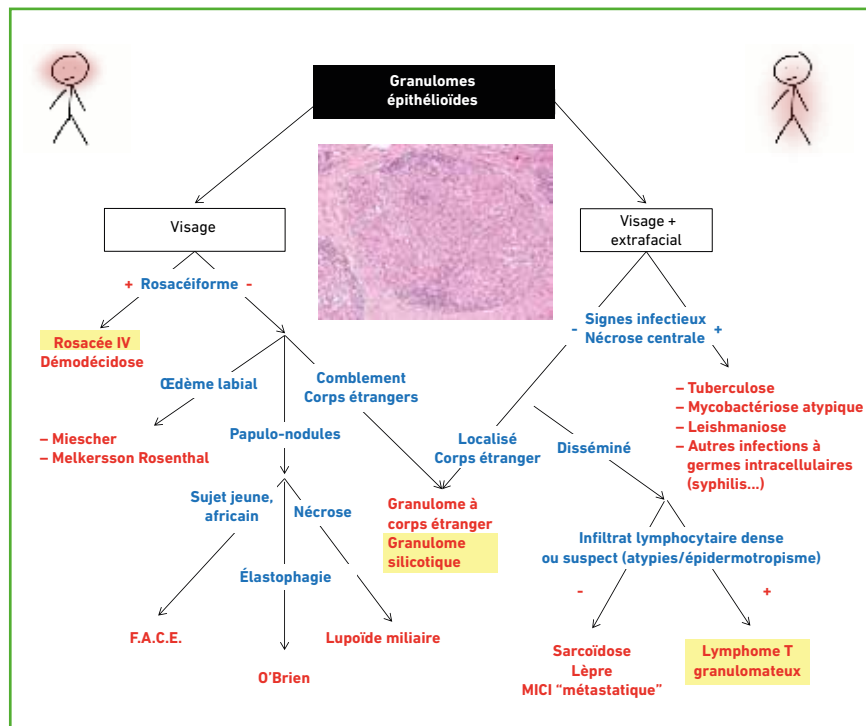


Fig. 2: Algorithme résumant les étiologies des granulomes épithélioïdes et géantocellulaires.

clinique. L'histopathologie est cruciale car elle permet de confirmer le caractère granulomateux, les caractéristiques du granulome (granulomes épithélioïdes avec ou sans signes infectieux et granulomes interstitiels et palissadiques avec ou sans nécrobiose du collagène) et parfois d'identifier un agent causal. La confrontation anatomoclinique peut s'avérer difficile, notamment devant des présentations cliniques atypiques ou dans certaines topographies (visage notamment), ayant fait émerger le terme générique de granulomatoses orofaciales.

POUR EN SAVOIR PLUS

- HAIMOVIC A, SANCHEZ M, JUDSON MA *et al.* Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:699.e1-18.
- PIETTE EW, ROSENBACH M. Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:457-465.
- COUTINHO I, PEREIRA N, GOUVEIA M *et al.* Interstitial Granulomatous Dermatitis: A Clinicopathological Study. *Am J Dermatopathol*, 2015;37:614-619.
- RONGIOLETTI F, MERLO G, CARLI C *et al.* Histopathologic characteristics of scleromyxedema: A study of a series of 34 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1194-1200.

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

Un anticorps, une maladie auto-immune

M. JACHET

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les auto-anticorps sont dirigés contre des auto-antigènes normalement non reconnus, appelés constituants du "soi". Les auto-antigènes sont des pro-

téines nucléaires, cytoplasmiques ou extracellulaires qui sont soit structurales (collagène, histones, filaments intermédiaires du cytosquelette...), soit fonctionnelles (immunoglobulines, enzymes...). Elles sont généralement ubiquitaires mais peuvent être spécifiques de certains organes. Plus de 200 auto-anticorps sont actuellement décrits. Ce sont des marqueurs et parfois des acteurs des maladies auto-immunes (MAI). La présence d'auto-anticorps dans le sérum des sujets ne signifie pas qu'ils sont pathologiques (c'est-à-dire associés à une MAI) et/ou pathogènes (c'est-à-dire impliqués dans la genèse des lésions cellulaires et/ou tissulaires) à l'origine des manifestations cliniques).

Comment rechercher les auto-anticorps ?

En cas de suspicion de connectivite ou vascularite, la recherche des auto-anticorps est orientée par le tableau clinique. Elle se fait généralement en 2 étapes:

>>> Première étape de débrouillage, peu spécifique: dépistage, le plus souvent par une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI):

- anticorps anti-nucléaires (AAN): le taux d'AAN est considéré comme significatif à partir d'un titre $\geq 1/160^e$. Le type de fluorescence observé peut donner une orientation sur l'identité de la cible: homogène (anti-ADN natif, anti-histones), mouchetée (anti-antigènes nucléaires solubles [anti-ENA ou anti-ECT]), nucléolaire (anti-PM-Scl, anti-fibrillarine), cytoplasmique (anti-enzyme, anti-mitochondries);

- ANCA: 3 aspects sont observés: fluorescence cytoplasmique diffuse et granuleuse (cANCA), fluorescence périnucléaire (pANCA) et fluorescence cytoplasmique homogène (ANCA atypiques, de signification proche de celle des pANCA).

>>> Seconde étape plus spécifique: caractérisation orientée par les résultats

de l'IFI, par des techniques plus précises, telles que l'ELISA ou l'immunodot:

- anti-ADN natif;
- anti-ENA: anti-SM, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP, anti-JO1, anti-Scl70, anti-centromères...;
- anti-histones;
- anti-CCP;
- ANCA: anti-PR3, anti-MPO.

Valeur clinique des auto-anticorps

Le dosage d'un auto-anticorps peut avoir différents intérêts:

- diagnostique;
- pronostique;
- suivi évolutif de la maladie;
- rôle potentiel dans la prédiction de la réponse au traitement.

La valeur diagnostique d'un auto-anticorps est liée à sa spécificité. Toutefois, un test très spécifique a généralement une faible sensibilité (cas des anti-Sm dans le lupus érythémateux systémique [LES]). Habituellement, les auto-anticorps dits de débrouillage ont une faible valeur diagnostique. Néanmoins, la positivité de ces auto-anticorps conduit à la recherche de spécificités antigéniques qui ont une valeur d'orientation diagnostique. La présence d'un auto-anticorps, considérée isolément, n'a pas de valeur diagnostique absolue et doit être confrontée au tableau clinique.

Prenons l'exemple des anti-SSA/Ro: ils sont détectés au cours du LES dans 1/3 tiers des cas, souvent précocement à un stade préclinique, plus fréquemment dans le lupus cutané subaigu spontané ou médicamenteux. On retrouve également les anti-SSA/Ro et SSB/La au cours du syndrome de Sjögren et des connectivites indifférenciées (UCTD: *Undifferentiated connective tissue diseases*). Les anti-SSA/Ro sont presque constamment associés au lupus cutané néonatal et au bloc auriculo-ventriculaire congénital, qui survient exceptionnellement chez les nouveau-nés de mères

Questions flash – Peau et immunité

ayant des anti-SSA/Ro. Le rôle pathogène direct des IgG anti-anti-SSA/Ro est suggéré [1].

La valeur pronostique des auto-anticorps est importante. Alors que leur association à une pathologie n'est pas toujours spécifique, le lien avec une atteinte d'organe semble plus étroit. Par exemple, la présence d'anticorps anti-Scl70 était significativement associée à la survenue d'une néoplasie (HR: 5,5; IC 95 % : 1,40-21,67; p = 0,01) dans une cohorte monocentrique de 210 patients ayant une sclérodermie systémique, alors que la présence d'anticorps anti-ARN polymérase III était associée à la crise rénale sclérodermiforme et à une atteinte cutanée diffuse [2, 3].

Au-delà de la valeur pronostique, certains auto-anticorps ont des titres qui fluctuent en fonction de l'activité de la maladie. C'est le cas des anticorps anti-ADN double brin dans le cadre du LES, ou des anticorps anti-MDA5 au cours de la dermatomyosite amyopathique, dans laquelle les taux sériques d'anti-MDA5 chez les patients décédés en phase aiguë étaient plus élevés que chez les patients

survivants [4, 5]. Cependant, individuellement, l'interprétation de la fluctuation des taux d'auto-anticorps peut être difficile et doit toujours être confrontée à l'évolution clinique.

Conclusion

Les auto-anticorps sont la marque des MAI. Certains sont observés dans les MAI non spécifiques d'organes (par exemple, le LES) et d'autres dans les MAI spécifiques d'organes (par exemple, dans les dermatoses bulleuses auto-immunes). La responsabilité des auto-anticorps dans le mécanisme physiopathologique des MAI non spécifiques d'organes n'est pas réellement démontrée, mais certains auto-anticorps associés à des MAI spécifiques d'organes sont manifestement à l'origine des symptômes.

BIBLIOGRAPHIE

1. CLANCY RM, NEUFING PJ, ZHENG P *et al.* Impaired clearance of apoptotic cardiocytes is linked to anti-SSA/Ro and -SSB/La antibodies in the pathogenesis of congenital heart block. *J Clin Invest*, 2006;116:2413-2422.
2. CATANO J, GUEDON A, RIVIERE S *et al.* Cancers in systemic sclerosis: risk factors, impact on survival and literature review. *Rev Med Interne*, 2019;40:637-644.
3. MEYER O, DE CHAISEMARTIN L, NICAISE-ROLAND P *et al.* Anti-RNA polymerase III antibody prevalence and associated clinical manifestations in a large series of French patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*, 2010;37:125-130.
4. SAKAMOTO S, OKAMOTO M, KAIEDA S *et al.* Low positive titer of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody is not associated with a poor long-term outcome of interstitial lung disease in patients with dermatomyositis. *Respir Investig*, 2018;56:464-472.
5. NISHIOKA A, TSUNODA S, ABE T *et al.* Serum neopterin as well as ferritin, soluble interleukin-2 receptor, KL-6 and anti-MDA5 antibody titer provide markers of the response to therapy in patients with interstitial lung disease complicating anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Mod Rheumatol*, 2019;29:814-820.

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



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



Jeudi 3 octobre 2019

Dermatoses inflammatoires chroniques

Concepteur : J. Seneschal

Mises au point interactives – Dermatoses inflammatoires

Actualités thérapeutiques dans la dermatite atopique



J. SENESCHAL

Service de Dermatologie,
Unité de Dermatologie inflammatoire
et auto-immune, CHU de BORDEAUX.

La dermatite atopique (DA) est une pathologie cutanée inflammatoire chronique évoluant par poussées. Sur le plan physiopathologique, la DA est une maladie complexe faisant intervenir des facteurs de prédisposition génétique et des facteurs environnementaux ayant pour conséquence une rupture de la barrière cutanée, perméable à de nombreux allergènes, ainsi qu'une réponse exagérée de la réponse immunitaire [1].

Ces deux aspects sont importants à bien considérer dans une stratégie d'éducation thérapeutique (ETP) pour permettre le contrôle et le maintien en rémission de la maladie sur le long terme. Ainsi, selon les dernières recommandations européennes de prise en charge thérapeutique de la DA, deux aspects restent particulièrement importants pour son traitement [2] : l'ETP et les soins locaux. En effet, il est clairement démontré qu'un programme d'ETP permet d'apporter les outils au patient pour mieux comprendre sa maladie et son traite-

ment. L'ETP aide le patient à mieux appréhender sa maladie, en réduisant le fardeau psychologique associé. Par ailleurs, un programme d'ETP réduit la sévérité de la DA [3].

Cependant, ces programmes nécessitent souvent du temps et la proximité d'un centre expert réalisant ces séances. Ainsi, au quotidien, il est important de faire comprendre au patient les notions suivantes :

- restaurer la barrière cutanée par l'application quotidienne d'émollients ;
- réduire l'inflammation par la mise en place d'un traitement immunorégulateur topique ou systémique.

Les traitements anti-inflammatoires locaux restent le traitement initial des poussées de DA. En effet, l'initiation rapide de thérapeutiques adaptées permet de casser la boucle "prurit-lésions-altération de la qualité de vie". Par la suite, en raison de la persistance d'un état inflammatoire cutané infraclinique, il est important d'insister sur le rôle d'un traitement proactif ou de maintien permettant de garder la maladie au repos [4]. Un comptage des doses utilisées par le patient sur une période de 1 à 3 mois est nécessaire afin d'évaluer les quantités utilisées et de savoir si la maladie est contrôlée ou nécessite le passage à un traitement systémique.

Concernant les soins locaux, les corticostéroïdes (DC) forts à très forts sont utilisés préférentiellement sur les zones hors visage et cou. La corticophobie doit toutefois être évaluée et le patient rassuré en lui montrant comment utiliser les DC par l'emploi éventuel de l'unité

phalangette, et en lui proposant d'appliquer la bonne dose et la bonne puissance le temps nécessaire pour contrôler la maladie. Les inhibiteurs de la calcineurine sont principalement proposés pour l'atteinte du visage et du cou car ils ne présentent pas les effets secondaires, notamment atrophians, des dermocorticoïdes. Cependant, l'application sur une peau en poussée est souvent difficile en raison de l'effet de brûlure ressenti par les patients. Ainsi, une brève utilisation des DC pour calmer les poussées du visage permet de mieux réaliser le relais avec les inhibiteurs de la calcineurine. Par ailleurs, les données de tolérance sur le long terme des inhibiteurs de la calcineurine sont très rassurantes [5] et ce traitement peut être proposé sur les zones périorbitaires et les paupières.

Si, malgré les recommandations d'utilisation des soins locaux, le patient reste non contrôlé, il est alors temps de proposer un traitement systémique. La ciclosporine reste le traitement systémique ayant l'AMM, cependant il a été montré que le méthotrexate pouvait avoir une efficacité identique. Néanmoins, son utilisation reste à ce jour hors AMM [6, 7].

Désormais, l'ère des biothérapies a amélioré la prise en charge de la DA. Le dupilumab, un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement la voie Th2, est désormais la première biothérapie actuellement sur le marché et a permis de démontrer cliniquement l'importance de cette voie dans la physiopathologie de la DA. Les études réalisées ont permis de confirmer son efficacité qu'il soit associé ou non aux DC [8]. Une étude récente de vraie vie réalisée par

le Groupe de Recherche sur l'Eczéma ATopique (GREAT) a permis de montrer l'amélioration de 75 % du score de la maladie chez près d'un patient sur 2 en vie réelle [9]. Le traitement est généralement bien toléré mais 2 effets secondaires sont à surveiller :

- le développement d'une conjonctivite dont les mécanismes doivent à ce jour être mieux précisés et dont la prise en charge doit être mieux codifiée ;
- une hyperéosinophilie qui est souvent asymptomatique.

Cependant, un véritable boom thérapeutique est en cours et de nombreuses cibles thérapeutiques sont actuellement testées. Ces traitements biologiques ciblent :

- l'interleukine (IL)13, une cytokine de la voie Th2 : deux molécules en évaluation, tralokinumab et lebrikizumab ;
- une cytokine importante pour le prurit : l'IL31 avec le nemolizumab ;
- des cytokines jouant un rôle d'alarmes, importantes pour l'initiation de la maladie comme l'IL33 ou la *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP).

Enfin, des petites molécules sont également en développement par voie systémique ou topique, les inhibiteurs de JAK, ayant pour fonction de bloquer au niveau cellulaire la voie de signalisation de plusieurs cytokines [10].

Ainsi, le traitement de la dermatite connaît un développement sans précédent permettant d'envisager pour nos patients de nouvelles solutions thérapeutiques. Il sera cependant important de bien prendre en considération la tolérance de ces nouvelles stratégies et également de développer des marqueurs plus spécifiques permettant de prédire la bonne réponse à une de ces thérapies dans une stratégie de médecine de précision.

BIBLIOGRAPHIE

1. WEIDINGER S, BECK LA, BIEBER T *et al.* Atopic dermatitis. *Nature Reviews Dis Primers*, 2018;4:1.
2. WOLLENBERG A, BARBAROT S, BIEBER T *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:657-682.
3. HERATIZADEH A, WERFEL T, WOLLENBERG A *et al.* Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:845-853.e3.
4. BIEBER T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*, 2010;22:125-137.
5. LEGENDRE L, BARNETCHE T, MAZEREUW-HAUTIER J *et al.* Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:992-1002.
6. SIMPSON EL, BRUIN WELLER M, FLOHR C *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:623-633.
7. GOUJON C, VIGUIER M, STAUMONT-SALLE D *et al.* Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allerg Clin Immunol Pract*, 2018;6:562-569.e3.
8. BLAUVELT A, DE BRUIN-WELLER M, GOODERHAM M *et al.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:2287-2303.
9. FAIZ S, GIOVANNELLI J, PODEVIN C *et al.* Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:143-151.
10. PALLER AS, KABASHIMA K, BIEBER T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:633-643.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : AbbVie, Leo Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi (consultant, orateur).

Mises au point interactives – Dermatoses inflammatoires

Prise en charge thérapeutique de la maladie de Verneuil : entre traitements médicaux, chirurgie et thérapies du futur



O. COGREL

Unité de Dermatologie interventionnelle,
Service de Dermatologie, CHU de BORDEAUX.

La maladie de Verneuil ou hidradénite suppurée (HS) est une affection folliculaire caractérisée par des nodules inflammatoires douloureux et récidivants classiquement situés dans les plis. Ils s'associent à des lésions rétentionnelles (kystes et comédons) et peuvent évoluer vers un processus cicatriciel très particulier avec des fistules et des cicatrices en pont ou des cicatrices en corde (**fig. 1**).

Sa prévalence a été évaluée récemment dans une étude cas-témoins, effectuée sur une cohorte de donneurs de sang au Danemark, à 1,8 % [1]. De façon attendue, les donneurs de sang avec HS étaient dans ce travail plus jeunes, avaient un indice de masse corporelle (IMC) supérieur et fumaient par rapport au groupe contrôle.

Sur le plan physiopathologique, on sait que l'HS est caractérisée par une hyperkératose de l'ostium folliculaire, celle-ci étant liée à des facteurs exogènes (tabagisme, obésité, facteurs mécaniques de friction, micro-organismes) et des facteurs endogènes génétiquement déterminés (mutations de gènes codant pour une gamma-sécrétase impliquée dans la voie de signalisation NOTCH). Une revue récente propose un modèle physiopathologique avec un processus en 3 phases :

- occlusion folliculaire et dilatation ;
- rupture folliculaire et réponse inflammatoire ;
- phase d'état avec fistules qui se surinfectent (**fig. 2**) [2].

Les bactéries, en particulier les anaérobies (*Porphyromonas, Prevotella...*), interviendraient dans la progression mais ne seraient pas à l'origine de la maladie qui ne doit pas être considérée comme une authentique maladie infectieuse [3].



Fig. 1 : Nodules inflammatoires des fesses et de la région génitale, lésions rétentionnelles, fistules et brides cicatricielles.


cimzia[®]
200 mg solution injectable
certolizumab pegol



Pour elle. Pour lui.
Pour une autre vie.

PSORIASIS EN PLAQUES

Cimzia[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique (*indication remboursable*⁽¹⁾ : psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte, défini par : • un échec [réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance] à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie, • et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important).

RHUMATISME PSORIASIQUE

Cimzia[®], en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate. Cimzia[®] peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

SPONDYLOARTHRITE AXIALE

Cimzia[®] est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant :
Spondylarthrite ankylosante (SA) (également appelée spondyloarthrite axiale radiographique) : Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
Spondylarthrite axiale sans signes radiographiques de SA (également appelée spondyloarthrite axiale non radiographique) : Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou un taux élevé de protéine C réactive (CRP), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Cimzia[®], en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans :
• le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le MTX, est inadéquate. Cimzia[®] peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée,
• le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs). (*Indication non remboursée. La prescription d'un médicament biologique [en association au méthotrexate ou en monothérapie], quel qu'il soit, ne se justifie pas en 1^{re} ligne de traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active, évolutive des adultes non précédemment traitée par le méthotrexate ou les autres traitements de fond [DMARD] [1^{re} ligne de traitement]*)⁽²⁾.
Il a été montré que Cimzia[®] ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.

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

(1) Avis de la Commission de la Transparence CIMZIA[®] du 6 février 2019. (2) Avis de la Commission de la Transparence CIMZIA[®] du 7 septembre 2016. Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne. Remboursé Sécurité Sociale à 65 %. Agréé aux collectivités. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.



Pour une information complète sur Cimzia[®], flasher ce code ou se reporter aux mentions obligatoires disponibles sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

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



Inspired by patients.
Driven by science.

Inspirés par les patients. Guidés par la science.

Mises au point interactives – Dermatoses inflammatoires

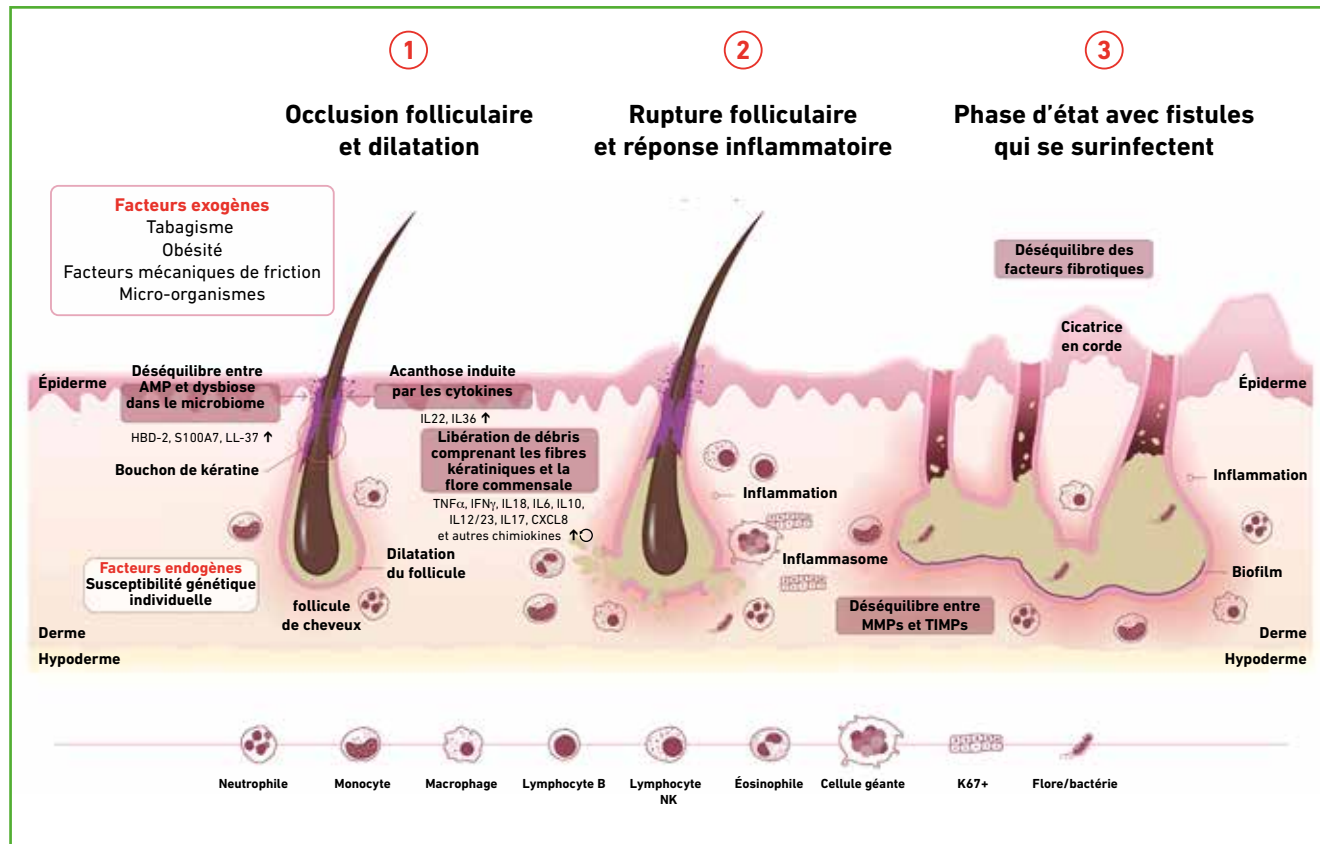


Fig. 2 : Phases évolutives de l'hidradénite suppurée (d'après Allard RJV Vossen et al.).

Cliniquement, l'HS est une maladie très hétérogène, ce qui explique en partie le retard diagnostique. La première classification, dont l'objectif était de démembrer les différents phénotypes, a été proposée en 2013 par l'équipe de Créteil avec 3 formes [4]:

- LC1 mammaire axillaire, féminine (la plus fréquente);
- LC2 folliculaire avec des lésions rétionnelles en dehors des plis s'intégrant dans une triade ou tétrade folliculaire (comportant cellulite disséquante du cuir chevelu et/ou sinus pilonidal présente dans 27 % des cas d'HS [5]);
- LC3 glutéales chez des hommes avec un IMC normal.

Depuis, plusieurs classifications alternatives ont été proposées qui distinguent finalement des formes classiques inflammatoires localisées dans les plis, des formes atypiques folliculaires en dehors

des plis ou au visage et des formes syndromiques considérées comme d'authentiques maladies auto-inflammatoires [6]. En effet, l'inflammasome est activé soit par le relargage dans le derme du contenu folliculaire (fibres de kératines, flore commensale, PAMPS [Pathogen Associated Molecular Pattern] et DAMPS [Danger Associated Molecular Pattern]), soit en raison de mutations de gènes impliqués dans l'immunité innée (*PSTPIP1*, *NRLP*) [2]. Ces mutations sont à l'origine de syndromes qui induisent une réponse auto-inflammatoire médiée par les polynucléaires neutrophiles avec une inflammation aseptique de la peau et des articulations, et associée à des degrés divers HS, acné, *Pyoderma gangrenosum*, arthrite et psoriasis (PAPA [arthrite purulente, acné et PG], PAPASH [arthrite purulente, acné, PG et HS], PASH [PG, acné, HS], PASS [PG, acné, HS et spondylarthrite ankylosante HLAB27 +]) (fig. 3) [7].

Un travail récent a également montré qu'il existait une forte prévalence (38 %) de variants de la mutation *MFEV* de la fièvre familiale méditerranéenne dans une population turque présentant une HS sévère syndromique ou non (seulement 4,2 % d'entre eux présentaient les signes de la *MFEV*) [8].

Les recommandations britanniques et américaines ont été publiées respectivement en 2018 et 2019 [9, 10]. La prise en charge initiale doit apprécier le stade de gravité de la maladie, c'est-à-dire la classification de Hurley (les formes Hurley 3 relevant de centres spécialisés). Il faut évaluer le nombre de lésions et le nombre de poussées mensuelles, la douleur par une échelle visuelle analogique et le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Il est très important de rechercher des comorbidités cardiovasculaires (poids, bilan métabolique, glycémie...) et d'éva-

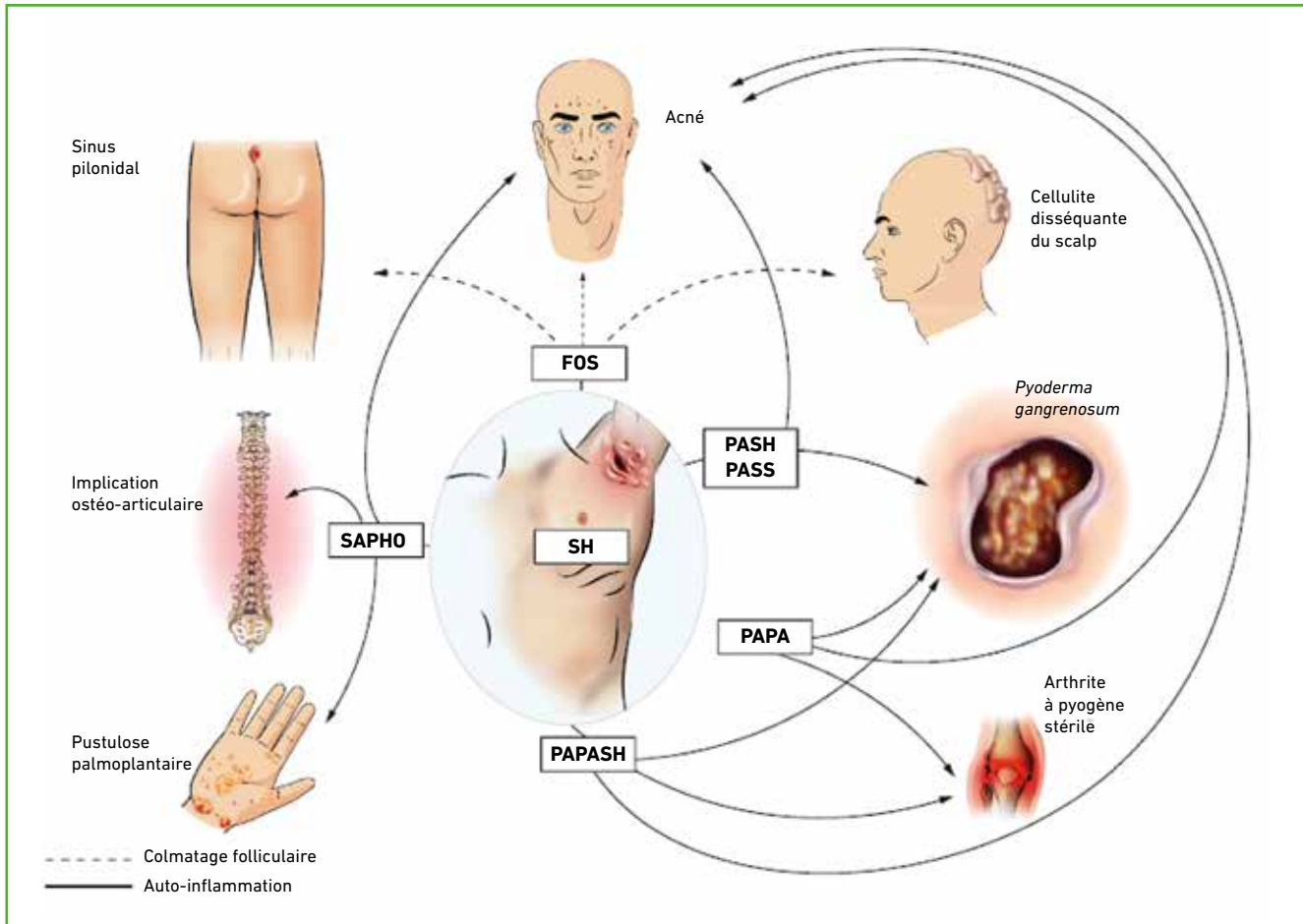


Fig. 3: Formes syndromiques d'HS (d'après [7]).

luer l'anxiété, les signes dépressifs (33 % des patients HS présentant des signes de dépression majeurs) et le risque suicidaire (2 fois plus élevé par rapport à la population générale). Il faut, lorsque cela est requis, proposer une prise en charge du tabagisme et de la consommation de cannabis, dont la prévalence est de 34 % dans une étude récente (addictologie), ainsi que du surpoids (diététicienne).

Le traitement des formes mineures relève en première intention de tétracyclines (doxycycline ou lymécycline) 100 à 200 mg/j. Il faut ensuite refaire une évaluation au bout de 12 semaines. Pour les formes sévères, en cas d'échec des tétracyclines, l'association clindamycine-rifampicine reste préconisée pour nos confrères britanniques et américains. Cette

association est discutée car l'induction enzymatique de la rifampicine inactive la clindamycine et équivaut à prescrire la rifampicine en monothérapie. Or, cet antibiotique doit être préservé pour éviter la pression de sélection, d'une part, du staphylocoque *aureus* et, d'autre part, du bacille tuberculeux. Par ailleurs, un essai comparatif a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre clindamycine seule et association clindamycine-rifampicine à 8 semaines [11]. Cette bithérapie ne fait donc plus partie des recommandations françaises proposées récemment par le centre de preuves qui recommandent comme alternative soit l'association ceftriaxone (1 g/j en SC, IM ou IV si poids < 60 kg; 2 g/j si > 60 kg)-métronidazole (500 mg × 3/j), soit l'association lévofloxacine

(1-2 g/jour)-clindamycine (600 mg × 3/j) pendant 15-21 jours, soit de très courtes périodes avant passage à une biothérapie ou à une chirurgie large [12].

Parmi les biologiques, deux options sont possibles : l'infliximab (hors AMM) à la dose de 5 mg/kg/6-8 semaines même si une étude récente qui s'est intéressée au maintien de l'infliximab recommande 10 mg/kg/6-8 semaines, soit l'adalimumab 160/80/40 mg/semaine qui a l'AMM mais n'est pas remboursé en France. Plusieurs essais sont actuellement en cours évaluant de potentielles alternatives futures. Un essai évalue le secukinumab (anticorps monoclonal anti-IL17A) car le taux sérique d'IL17 est augmenté chez les patient HS [13]. Ce traitement fait l'objet d'une attention

Mises au point interactives – Dermatoses inflammatoires



Fig. 4A : Acné conglobata avant traitement ; B : après infliximab ; C : après laser CO₂.

particulière en raison du surrisque de maladies inflammatoires du tube digestif chez les patients atteints d'HS et qui sont aggravées par les anti-IL17 (maladie de Crohn, données poolées OR : 2,12 ; IC 95 % : 1,46-3,08 ; rectocolite hémorragique OR : 1,51, IC 95 % : 1,25-1,82) [14]. Le guselkumab a montré une efficacité dans une série rétrospective [15] et fait l'objet d'un essai de phase III qui est actuellement en cours ainsi que les inhibiteurs du complément C5a (IFX-1). Un essai randomisé évaluant l'apremilast montre aussi une amélioration significative à 16 semaines sur le score HiSCR [16]. Les anti-IL1 peuvent par ailleurs être discutés dans les formes syndromiques d'HS. Enfin, des données rétrospectives rapportent l'efficacité de la metformine 1,5 g/jour chez des patientes en surpoids [17].

Conclusion

Une étude transversale a montré récemment une prévalence de l'acné de 15,2 % chez les patients HS (*versus* 2,9 % dans une population contrôle) sans que soit précisé véritablement le phénotype des patients [18]. L'acné et l'HS ont une physiopathologie très proche même s'il est admis que la glande sébacée n'est pas impliquée dans l'HS. On sait aussi que l'acné conglobata est une forme sévère et chronique d'acné caractérisée par des nodules inflammatoires, des abcès et des fistules au visage laissant des cicatrices très fibreuses et en pont, qu'il existe fré-

quemment une aggravation des lésions sous isotrétinoïne, surtout lorsqu'on dépasse 10 mg/jour, et que les anti-TNF α sont efficaces. Il est donc licite de s'interroger sur les liens entre acné conglobata et HS et de considérer peut-être que l'acné conglobata constitue une authentique forme faciale d'HS (fig. 4) [19].

La prise en charge chirurgicale de ces lésions faciales cicatricielles fait appel à des débridements ou *deroofting* au laser CO₂ et diffère sensiblement de la prise en charge des cicatrices d'acné.

BIBLIOGRAPHIE

1. SHALOM G, COHEN AD. The epidemiology of hidradenitis suppurativa: what do we know? *Br J Dermatol*, 2019;180:712-713.
2. VOSSEN ARJV, VAN DER ZEE HH, PRENS EP. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Front Immunol*, 2018;14:9:2965.
3. Naik HB, Nassif A, Ramesh MS *et al*. Are Bacteria Infectious Pathogens in Hidradenitis Suppurativa? Debate at the Symposium for Hidradenitis Suppurativa Advances Meeting, November 2017. *J Invest Dermatol*, 2019;139:13-16.
4. CANOUI-POITRINE F, LE THUAUT A, REVUZ JE *et al*. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1506-1511.
5. BENHADOU F, VAN DER ZEE HH, PASCUAL JC *et al*. Pilonidal sinus disease: an intergluteal localization of hidradenitis suppurativa/acne inversa: a cross-sectional study among 2465 patients. *Br J Dermatol*, 2019.
6. ALAVI A, PIGUET V. Genotype-phenotype correlation in inherited hidradenitis suppurativa: one step forward, one step back. *Br J Dermatol*, 2019;181:443-444.
7. GASPARIC J, THEUT RIIS P, JEMEC GB. Recognizing syndromic hidradenitis suppurativa: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31:1809-1816.
8. VURAL S, GÜNDOĞDU M, GÖKPINAR İLİ E *et al*. Association of pyrin mutations and autoinflammation with complex phenotype hidradenitis suppurativa: a case-control study. *Br J Dermatol*, 2019;180:1459-1467.
9. INGRAM JR, COLLIER F, BROWN D *et al*. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *Br J Dermatol*, 2019;180:1009-1017.
10. ALIKHAN A, SAYED C, ALAVI A *et al*. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:76-90.
11. CAPOSIENA CARO RD, CANNIZZARO MV, BOTTI E *et al*. Clindamycin versus clindamycin plus rifampicin in hidradenitis suppurativa treatment: Clinical and ultrasound observations. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1314-1321.
12. Centre de preuves en dermatologie ; recommandations françaises sur l'hidradénite suppurée.
13. MATUSIAK Ł, SZCZĘCH J, BIENIEK A *et al*. Increased interleukin (IL)-17 serum lev-

- els in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:670-675.
14. CHEN WT, CHI CC. Association of Hidradenitis Suppurativa With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2019.
15. CASSERES RG, KAHN JS, HER MJ *et al*. Guselkumab in the treatment of hidradenitis suppurativa: A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:265-267.
16. KERDEL FR, AZEVEDO FA, KERDEL DON C *et al*. Apremilast for the Treatment of Mild-to-Moderate Hidradenitis Suppurativa in a Prospective, Open-Label, Phase 2 Study. *J Drugs Dermatol*, 2019;18:170-176.
17. JENNINGS L, HAMBLY R, HUGHES R *et al*. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat*, 2019:1-3.
18. WERTENTEIL S, STRUNK A, GARG A. Overall and subgroup prevalence of acne vulgaris among patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:e131-e132.
19. REVUZ J, POLI F. [Acne conglobata: Fact or fiction?] *Ann Dermatol Venerol*, 2019;146:1-3.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: Novartis, AbbVie, Janssen, Celgene (orateur ou consultant).

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

oui, je m'abonne à Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie

Médecin : 1 an : 60 € 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : 1 an : 50 € 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : 1 an : 80 € 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République - 75011 Paris
Déductible des frais professionnels



Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

I Questions flash – Dermatoses inflammatoires

Gestion des biothérapies en cabinet libéral

M. CHAMAILLARD-PUJOL

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-André, BORDEAUX.
Cabinet, GRADIGNAN.

Dans nos cabinets consultent des patients souffrant de psoriasis de sévérité variable, léger à sévère. Il est nécessaire que nous puissions gérer le suivi de ceux traités par biothérapies. L'étude multicentrique prospective libérale City-Pso, menée auprès de dermatologues libéraux et mixtes, montre que 2/3 des 92 dermatologues interrogés renouvellent déjà des biothérapies. De nouvelles conditions de prescription datant de juillet 2019 établissent que, pour les anti-TNF (étanercept, adalimumab et certolizumab), après une initiation obligatoirement hospitalière, le renouvellement pourra se faire indéfiniment par le dermatologue libéral du patient.

■ Bénéfices d'un suivi partagé

Ces patients peuvent bénéficier d'un suivi partagé entre le dermatologue hospitalier, qui initie le traitement, et le dermatologue libéral, qui suit et renouvelle le traitement, optimisé par des échanges fluides entre eux deux, des courriers détaillés. Le dermatologue libéral, quand la nécessité de prescrire une biothérapie se présente, peut aider au choix du traitement en précisant dans son courrier les antécédents, comorbidités et traitements du patient, ainsi que l'historique des traitements du psoriasis. Il doit rechercher **les facteurs de risque de tuberculose, d'infections** (matériel prothétique, par exemple), s'assurer de la réalisation des dépistages de néoplasie (notamment gynécologique chez la femme).

Il peut anticiper **les vaccinations** avec la mise à jour du carnet vaccinal : rappel du vaccin DT-polio et coqueluche

(à 25, 45 et 65 ans désormais), vaccination contre l'hépatite B et le ROR (rougeole-oreillons-rubéole) souvent faite dans l'enfance. Il conviendra, en vue de la prescription d'un immunosuppresseur, de réaliser la vaccination anti-pneumococcique (PCV13 suivi à 8 semaines de PVC23) à renouveler tous les 5 ans et de penser à la vaccination saisonnière anti-grippale. **Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués** avec la biothérapie : il faut donc connaître l'immunité contre la varicelle et la rougeole et, en cas de voyages fréquents (en zone endémique de fièvre jaune), anticiper 4 semaines avant le début du traitement la vaccination anti-amarile.

Le dermatologue libéral pourra aussi préparer le bilan préthérapeutique avec : radiographie pulmonaire, dépistage dentaire, gynécologique chez la femme, bilan sanguin comprenant les sérologies virales (B, C, VIH, rougeole et varicelle), NFS, bilan hépatique, rénal, CRP, électrophorèse des protides et dosage de référence des anticorps antinoyaux. La détection de la tuberculose, indispensable, passe par le test du Quantiferon, disponible et remboursé en ville depuis 2017, en précisant l'indication de la recherche.

■ Prise en charge par le dermatologue

À l'hôpital, après vérification de la normalité du bilan préthérapeutique et connaissance globale du patient, le spécialiste choisira la molécule la plus adaptée. Il consignera tous les éléments de surveillance dans un courrier argumenté au médecin traitant et au dermatologue du patient. Lors du suivi, le dermatologue appréciera l'efficacité du traitement en estimant le score PASI ou PGA (disponible à la rubrique Score et Échelles du site de la SFD) et la bonne tolérance en recherchant des réactions aux points d'injection, des événements intercurrents notamment infectieux. Il discutera régulièrement des projets de grossesse, des voyages éventuels en

vue des vaccinations et d'éventuelles chirurgies programmées. Il existe sur le site du CRI (Club rhumatismes et inflammations) des fiches de conduite à tenir détaillées sur nombre de situations à prévoir sous biothérapies. Il dépistera à chaque consultation les lésions cutanées suspectes et fera réaliser les dépistages prévus par le sexe et l'âge du patient. Il vérifiera les paramètres du syndrome métabolique. En cas d'événement infectieux ou néoplasique, il communiquera avec le médecin généraliste afin de réaliser un bilan et de mettre en place un traitement adapté, et de stopper la biothérapie selon les situations.

Les progrès thérapeutiques, dans le psoriasis modéré à sévère, ont transformé le quotidien de nos patients avec pas moins de 10 biothérapies disponibles. Ces traitements ne sont plus uniquement affaire de spécialistes, à nous tous de nous les approprier pour aiguiller au mieux nos patients !

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

Rosacée : prise en charge des situations difficiles

J.-B. MONFORT

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

Des critères diagnostiques de la rosacée ont été publiés récemment [1]. Il est nécessaire d'avoir au moins un critère majeur parmi *flush*, érythème persistant, papules/pustules, télangiectasies pour retenir le diagnostic. La rosacée est ensuite classée en 4 types : érythémato-télangiectasique (type I), papulo-pustuleuse (type II), phymas (type III), rosacée oculaire (type IV). Cette classification est importante car l'objectif thérapeutique n'est pas le même selon la forme clinique : action souhaitée sur les pustules dans la forme II, action

sur les télangiectasies dans la forme I, etc. La forme granulomateuse n'est pas incluse dans cette classification, de même que l'œdème du Morbihan (prédominant chez l'homme, avec une infiltration du front de la glabella), qui sont des phénotypes particuliers.

La prise en charge thérapeutique repose d'abord sur des mesures simples : photoprotection, éviction des facteurs déclenchants (alcool, chaleur, etc.).

>>> En ce qui concerne les traitements topiques, le métronidazole topique est l'un des plus anciens traitements. Il a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans plusieurs essais thérapeutiques [2]. Le taux de rechute est de 23 %, 6 mois après l'arrêt. L'adjonction d'un émoulliant au métronidazole diminue de façon significative la sensation de brûlures ainsi que l'érythème par rapport au métronidazole seul [3]. L'acide azélaïque topique a démontré sa supériorité par rapport au placebo avec, d'après les données Cochrane, un taux de rémission de 70-80 % environ [4]. Les agonistes des récepteurs alpha-adrénergiques topiques ont une action vasoconstrictrice. La brimonidine a démontré son efficacité dans 2 essais contrôlés randomisés [5]. Elle a une action maximale 6 heures après l'application. Cependant, l'érythème revient à son état de base dans tous les cas quelques heures après et il existe un effet rebond dans 5 % des cas, qui semble cependant plus fréquent en pratique. L'oxymétazoline, utilisée comme vasoconstricteur nasal, a une efficacité sur l'érythème à 52 semaines dans un essai ouvert sur 440 patients, avec cependant 8,2 % d'effets indésirables, mais moins de 1 % d'effet rebond [6]. L'ivermectine topique a une action sur *Demodex*, parasite impliqué dans la physiopathologie de la rosacée. Elle a une efficacité supérieure sur les papulopustules par rapport au métronidazole dans une étude contrôlée de phase III [7].

D'autres topiques (hors AMM) ont été étudiés et peuvent avoir un intérêt dans

les cas difficiles : tacrolimus (amélioration de l'érythème dans une étude ouverte, efficacité rapportée surtout dans la rosacée stéroïdienne) [8], perméthrine (efficacité similaire au métronidazole, efficacité uniquement sur l'érythème et les papules) [9], peroxyde de benzoyle (supériorité pour *flush*/papules/pustules par rapport au placebo dans un essai contrôlé randomisé, mais il était associé à de la clindamycine) [10], trétinoïne (amélioration pustules/papules/télangiectasies) [11], minocycline topique (supériorité par rapport au placebo à 12 semaines dans un essai de phase II) [12]. De petits essais contrôlés ont mis en évidence une efficacité de certains collyres antihistaminiques sur l'érythème [13].

>>> Dans les traitements systémiques, les cyclines ont le meilleur niveau de preuve. Elles sont efficaces sur l'érythème et les pustules [14]. Les rechutes sont fréquentes à l'arrêt (42 %). L'isotrétinoïne à petites doses (10-20 mg/j) est efficace dans les formes difficiles (supériorité au placebo et à la doxycycline dans plusieurs essais contrôlés randomisés), notamment granulomateuses, avec une très bonne tolérance avec une action anti-inflammatoire [15]. Cependant, les rechutes à l'arrêt sont fréquentes (58 % des patients, avec un délai médian de 15 semaines). Le métronidazole a une efficacité sur les lésions inflammatoires [16], mais sa toxicité en limite l'utilisation (effet antabuse, neuropathie). Quelques cas cliniques ont rapporté une efficacité des bêtabloquants sur l'érythème [17]. L'œdème du Morbihan étant rare, il n'existe aucun essai contrôlé. Quelques cas cliniques ont rapporté une efficacité de plusieurs molécules : diurétiques [18], corticothérapie générale, isotrétinoïne seule [19] ou en association avec un antihistaminique, thalidomide, clofazimine, métronidazole.

>>> Le traitement des phymas repose sur le laser CO₂ [20], parfois associé à un geste chirurgical selon la localisation (blépharoplastie).

En conclusion, de nombreuses molécules sont disponibles pour la rosacée. Le métronidazole topique, l'acide azélaïque et la doxycycline ont le meilleur niveau de preuve. L'isotrétinoïne à petites doses est à réserver aux formes granulomateuses. Dans les cas difficiles, il n'y a pas de traitement à recommander spécifiquement car le niveau de preuve est faible. Chaque cas devra être bien étudié afin de proposer le traitement adéquat.

BIBLIOGRAPHIE

1. TWO AM, WU W, GALLO RL *et al.* Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:761-770; quiz 771-772.
2. NIELSEN PG. Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double-blind study. *Br J Dermatol*, 1983;108:327-332.
3. LAQUIEZE S, CZERNIELEWSKI J, BALTAS E. Beneficial use of Cetaphil moisturizing cream as part of a daily skin care regimen for individuals with rosacea. *J Dermatolog Treat*, 2007;18:158-162.
4. VAN ZUUREN EJ, KRAMER SF, CARTER BR *et al.* Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*, 2011;165:760-781.
5. FOWLER J, JARRATT M, MOORE A *et al.*; Brimonidine Phase II Study Group. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol*, 2012;166:633-641.
6. DRAELOS ZD, GOLD MH, WEISS RA *et al.* Efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: Findings from the 52-week open label REVEAL trial. *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78:1156-1163.
7. TAIEB A, ORTONNE JP, RUZICKA T *et al.*; Ivermectin Phase III study group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol*, 2015;172:1103-1110.
8. BAMFORD JT, ELLIOTT BA, HALLER IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 2004;50:107-108.
9. KOÇAK M, YAÇLI S, VAHAPOĞLU G *et al.* Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized

I Questions flash – Dermatoses inflammatoires

- double-blind placebo-controlled study. *Dermatology*, 2002;205:265-270.
10. BRENNEMAN D, SAVIN R, VANDEPOL C *et al.* Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once-daily benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea. *Int J Dermatol*, 2004;43:381-387.
 11. ÉRTL GA, LEVINE N, KLIGMAN AM. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea. *Arch Dermatol*, 1994;130:319-324.
 12. MROWIETZ U, KEDEM TH, KEYNAN R *et al.* A Phase II, Randomized, Double-Blind Clinical Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of a Topical Minocycline Foam, FMX103, for the Treatment of Facial Papulopustular Rosacea. *Am J Clin Dermatol*, 2018; 19:427-436.
 13. MUTO Y, WANG Z, VANDERBERGHE M *et al.* Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol*, 2014; 134:2728-2736.
 14. DEL ROSSO JQ, PRESTON NJ, CAVENEY SW *et al.* Effectiveness and safety of modified-release doxycycline capsules once daily for papulopustular rosacea monotherapy results from a large community-based trial in subgroups based on gender. *J Drugs Dermatol*, 2012;11:703-707.
 15. SBIDIAN E, VICAUT E, CHIDIACK H *et al.* A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1124-1129.
 16. NASIR MA. Treatment of rosacea with tetracycline and metronidazole—a comparative study. *J Pak Med Assoc*, 1985; 35:148-149.
 17. HSU CC, LEE JY. Pronounced facial flushing and persistent erythema of rosacea effectively treated by carvedilol, a non-selective β -adrenergic blocker. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:491-493.
 18. HUMBERT P, DELAPORTE E, DROBACHEFF C *et al.* [Solid facial edema associated with acne. Therapeutic efficacy of isotretinoin]. *Ann Dermatol Venerol*, 1990; 117:527-532.
 19. CABRAL F, LUBBE LC, NÓBREGA MM *et al.* Morbihan disease: a therapeutic challenge. *An Bras Dermatol*, 2017;92:847-850.
 20. BECHARA FG, JANSEN T, LOSCH R *et al.* Morbihan's disease: treatment with CO₂ laser blepharoplasty. *J Dermatol*, 2004; 31:113-115.

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

Le méthotrexate au long cours dans le psoriasis : place des examens complémentaires pour le suivi hépatique

J.-B. MONFORT

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

Le méthotrexate (MTX) est utilisé depuis les années 1950, d'abord en hématologie pour des leucémies chez des enfants dont certains ont développé une cirrhose hépatique. Il a ensuite été utilisé à faibles doses pour le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde avec une efficacité démontrée dans des essais cliniques. Sa toxicité hépatique est bien connue. Il existe des facteurs de risque, dont certains sont fréquents chez les patients atteints de psoriasis : syndrome métabolique (obésité, dyslipidémie, hypertension artérielle, diabète non insulino-dépendant), stéatose hépatique/NASH, éthylisme, hépatite virale chronique B ou C, prise d'autres hépatotoxiques (AINS), hémochromatose [1]. Il semble que sa toxicité soit cumulative, bien que ce ne soit pas formellement démontré dans des études [2]. La prise d'acide folique permet de réduire la toxicité hépatique. Le risque est faible chez les patients sans facteurs de risque, il devient important pour une dose cumulée > 4 000 mg. Chez les patients à risque, il devient significatif à partir de 1 500-2 000 mg [3].

Les ALAT augmentent chez 7-26 % des patients sous MTX. Si elles sont élevées avant d'introduire ce traitement, il faut discuter d'une autre molécule. Si elles augmentent sous traitement, il faut les contrôler à 2 semaines. Le MTX doit être arrêté si elles sont > 3 N, mais peut à distance être réintroduit avec une surveillance biologique régulière.

Les ALAT ne sont cependant pas assez sensibles pour détecter un début de fibrose hépatique. Le procollagène 3 (PIIINP), molécule reflétant la fibrogénèse, est relargué dans le sang en cas de fibrose hépatique mais également dans d'autres situations (croissance physiologique chez l'enfant, arthrite, tabagisme) [4]. Il a une très bonne valeur prédictive négative [2]. S'il est normal, il est peu probable qu'il existe une fibrose hépatique. Il doit être demandé avant l'instauration du MTX puis tous les 6 mois.

Le Fibrotest est un algorithme développé pour détecter une fibrose hépatique lors d'une hépatite C. Il repose sur un score calculé à partir de différents paramètres biologiques (α -macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, GGT, bilirubine totale). Une seule étude a mis en évidence qu'il était équivalent au dosage du PIIINP mais cela devrait être approfondi [5]. Il n'est par ailleurs pas remboursé pour la surveillance du patient avec un psoriasis sous MTX.

Le Fibroscan est un examen d'imagerie non invasif, validé pour détecter la fibrose hépatique chez les patients porteurs d'une hépatite C. Une étude a comparé les résultats du Fibroscan chez 20 patients traités par MTX qui avaient tous eu une ponction biopsie hépatique (PBH) récente. La conclusion était que le Fibroscan permettait de dépister une fibrose hépatique chez 88 % des patients qui avaient effectivement une fibrose à l'histologie [6]. Cet examen doit être réservé en 2^e intention, chez les patients ayant un procollagène 3 anormal, et confirmé sur un autre prélèvement sanguin. En France, les sociétés savantes le recommandent en 1^{re} intention chez le patient obèse [7]. La biopsie hépatique reste l'examen de référence mais son caractère invasif et le risque hémorragique non négligeable en limitent l'utilisation. Elle doit être discutée pour des doses cumulées importantes et un PIIINP + Fibroscan anormaux.

SOOLANTRA®

Traitement topique des lésions inflammatoires
(papulopustuleuses) de la rosacée chez l'adulte

Se révéler maintenant

- Soolantra 10 mg/g Crème
- 1 application par jour⁽¹⁾
- Conditionnements 30 gr et 15 gr



soolantra®
(IVERMECTINE) 10 mg/g CRÈME

(1) Soolantra (ivermectine) 10 mg/g crème. Résumé des caractéristiques du produit.

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

18/07/6944281/PM/001 - S00061F

Questions flash – Dermatoses inflammatoires

Conclusion

Pour la surveillance hépatique sous MTX, il faut demander avant son instauration puis régulièrement : ALAT et PIIINP. Si le PIIINP est élevé, il faut le confirmer sur un autre prélèvement. Si c'est le cas, un Fibroscan doit être demandé. En cas d'anomalie, une ponction biopsie hépatique doit être discutée. Il paraît également logique, en 2019, de discuter d'une biothérapie au moindre doute sur une éventuelle toxicité hépatique du MTX !

BIBLIOGRAPHIE

1. RAABY L, ZACHARIAE C, ØSTENSEN M *et al.* Methotrexate Use and Monitoring in Patients with Psoriasis: A Consensus Report Based on a Danish Expert Meeting. *Acta Derm Venereol*, 2017;97:426-432.
2. MONTAUDIÉ H, SBIDIAN E, PAUL C *et al.* Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25 Suppl 2:12-18.
3. KALB RE, STROBER B, WEINSTEIN G *et al.* Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60:824-837.
4. RISTELI J, SØGAARD H, OIKARINEN A *et al.* Aminoterminal propeptide of type III procollagen in methotrexate-induced liver fibrosis and cirrhosis. *Br J Dermatol*, 1988;119:321-325.
5. MARTYN-SIMMONS CL, ROSENBERG WM, CROSS R *et al.* Validity of noninvasive markers of methotrexate-induced hepatotoxicity: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol*, 2014;171:267-273.
6. BERENDS MA, SNOEK J, DE JONG EM *et al.* Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int*, 2007;27:639-645.
7. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.* Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:464-483.

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

Pustulose palmoplantaire et psoriasis pustuleux généralisé : actualités

E. BÉGON

Service de Dermatologie, Hôpital René-Dubos, PONTOISE.

La pustulose palmoplantaire : une variante de psoriasis ou une entité distincte ?

Le débat de savoir si psoriasis pustuleux palmoplantaire ou PPPP (pustulose acrale associée à un psoriasis en plaques) et pustulose palmoplantaire ou PPP (pustulose acrale sans psoriasis typique associé) sont une seule et même entité nosologique agite régulièrement la communauté dermatologique. Selon des arguments cliniques, épidémiologiques et physiopathologiques, la tendance actuelle est à inclure nosologiquement la PPP dans le cadre du psoriasis. Cependant, par bien des aspects, le PPPP se révèle très différent du psoriasis en plaques. Il affecte des femmes dans 82-92 % des cas, d'âge moyen 45-65 ans, alors que le *sex ratio* est équilibré dans le psoriasis classique et son pic de survenue plus précoce. Le lien avec le tabagisme est un fait saillant du PPP et ses comorbidités différent, notamment la présence dans 10 % des cas d'une auto-immunité thyroïdienne biologique. Enfin, si l'arsenal thérapeutique est similaire, l'efficacité de chaque molécule est singulièrement différente.

Atteintes ostéo-articulaires au cours du PPPP

Le PPPP est associé plus fréquemment que la forme en plaques (25 % des cas) à un rhumatisme psoriasique qu'il soit axial ou périphérique. La PPP – qui fait partie intégrante de l'acronyme – est associée dans 6 % des cas à un rhumatisme inflammatoire thoracique antérieur appelé SAPHO (synovite, acné, pustulose palmoplantaire, hyperostose,

ostéite) affectant notamment le sternum et les articulations costo-claviculaires.

Traitement du psoriasis pustuleux palmoplantaire

Le traitement de la PPP ou du PPPP est complexe, difficile et il repose sur une littérature de faible niveau de preuve. Le traitement topique repose sur des dermocorticoïdes très forts, en occlusion au moment des poussées. Utilisé seul, il est souvent en défaut. La photothérapie, avec une préférence pour la PUVA, est une bonne option. L'association rétinoides-PUVA lui est alors encore supérieure. L'acitrétine est un traitement de première intention de la PPP. Plus simple d'utilisation, l'alitrétinoïne n'a malheureusement montré aucune efficacité dans une étude prospective randomisée. La ciclosporine est un excellent médicament de la PPP, d'efficacité rapide. L'expérience clinique plaide pour une efficacité du méthotrexate mais aucun essai ne le démontre.

Même si un consensus d'experts note leur efficacité dans les PPPP réfractaires aux systémiques usuels, aucune étude randomisée ne prouve l'efficacité des biothérapies telles que les anti-TNF ou l'ustekinumab. Récemment, deux biothérapies, un anti-IL17 (le secukinumab) [1] et un anti-IL23 (le guselkumab) [2], ont fait l'objet d'études randomisées d'envergure contre placebo dans la PPP. Elles se révèlent toutes deux efficaces avec environ 1 patient sur 2 répondeur PPASI 75 à 1 an (score PASI adapté au PPP). La PPP demeure toutefois bien difficile à contrôler et l'efficacité de ces deux biologiques est nettement plus lente et relative que dans le psoriasis en plaques.

Actualités du psoriasis pustuleux généralisé (PPG)

L'actualité dans cette pathologie rare mais sévère est sans conteste la décou-

verte du rôle primordial de la cytokine IL36. En 2001, l'observation de PPG sévères et précoces dans 9 familles tunisiennes conduit à l'identification d'une mutation dans l'antagoniste du récepteur à l'IL36 [3]. L'IL36RA (*receptor antagonist*) a une fonction anti-inflammatoire et inhibe l'activation de la voie NF-kappaB par l'IL36. Cette pathologie génétique nouvellement découverte a été baptisée DITRA (*Deficiency of The Interleukin-36 Receptor Antagonist*). Des mutations identiques de l'IL36RN ont par la suite été mises en évidence dans des formes de PPG "tout venant". La cytokine IL36 est donc devenue la cytokine "neutrophilique" à cibler. Hervé Bachelez a étudié l'efficacité d'une seule dose d'un anticorps monoclonal anti-IL36R (spesolimab) chez 7 patients atteints de PPG avec ou sans mutations IL36RN retrouvées [4]. Les résultats de cette étude prouvent de concept sont spectaculaires par leur efficacité et ont conduit à une étude de phase III actuellement en cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. MROWIETZ U, BACHELEZ H, BURDEN AD *et al.* Secukinumab for moderate-to-severe palmoplantar pustular psoriasis: Results of the 2PRECISE study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1344-1352.
2. TERUI T, KOBAYASHI S, OKUBO Y *et al.* Efficacy and Safety of Guselkumab in Japanese Patients With Palmoplantar Pustulosis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *J Am Acad Dermatol*, 2019. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1394. [Epub ahead of print]
3. MARRAKCHI S, BACHELEZ H, SMAHI A. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*, 2011;365: 620-628.
4. BACHELEZ H, CHOON SE, MARRAKCHI S *et al.* Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med*, 2019; 380:981-983.

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

Lichen plan : stratégie thérapeutique

F. CHASSET

Service de Dermatologie et Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Le lichen plan est une maladie inflammatoire chronique des épithéliums malpighiens pouvant avoir une atteinte cutanée, muqueuse ou phanérienne (lichen unguéal et lichen plan folliculaire). Les atteintes muqueuses érosives peuvent être responsables de douleurs majeures et avoir un retentissement important sur la qualité de vie. La prise en charge thérapeutique dépend principalement du type d'atteinte et du retentissement. En effet, le lichen plan cutané isolé a une tendance à la régression spontanée après 1-2 ans alors que les atteintes muqueuses sont plus chroniques et résistantes aux traitements [1].

■ Prise en charge thérapeutique

1. Efficacité des soins d'hygiène dentaire sur l'activité du lichen plan buccal

Un essai contrôlé randomisé a comparé l'impact de conseils de soins d'hygiène dentaire dans la prise en charge du lichen buccal. Au total, 30 patients ont été inclus dans un groupe interventionnel et 30 patients dans un groupe contrôle. À la semaine 20, il existait dans le groupe interventionnel une amélioration statistiquement plus importante de l'index de plaque dentaire, des scores d'activité et de sévérité du lichen par rapport au groupe contrôle. Cependant, il n'y avait pas d'effet bénéfique sur la douleur [2].

2. Nouveautés sur les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine locaux dans le lichen plan buccal

Le propionate de clobétasol était classiquement recommandé en 1^{re} ligne

de traitement du lichen plan buccal, mais cela ne reposait pas sur un niveau de preuve fort. Récemment, un essai contrôlé randomisé a démontré la supériorité du propionate de clobétasol 0,05 % dans un gel à 4 % d'hydroxyéthylcellulose par rapport au gel seul sur l'EVA douleur et les scores d'activité du lichen [3]. Une revue systématique et méta-analyse a évalué l'intérêt des inhibiteurs de la calcineurine dans le lichen plan buccal [4]. Par rapport aux corticoïdes locaux, le tacrolimus topique montre une efficacité légèrement supérieure mais non significative (OR = 1,25 ; IC 95 % : 0,96-1,62). En revanche, ils sont associés à une augmentation de 2 fois du taux d'effets indésirables à court terme (OR = 2,05 ; IC 95 % : 1,27-3,33).

3. Curcumin à forte dose comme traitement potentiel du lichen plan buccal

Plusieurs études randomisées ont évalué l'efficacité potentielle du curcumin (*Curcumin C3 complex*) avec des résultats contradictoires. Cependant, dans un essai contrôlé randomisé de faibles effectifs (n = 20), le curcumin à la dose de 6 000 mg en 3 prises par jour a montré sa supériorité par rapport à un placebo sur l'EVA douleur et les scores d'activité du lichen après 2 semaines, avec un bon profil de tolérance [5].

4. Traitements des formes sévères de lichen érosif : intérêt de la photochimiothérapie extracorporelle mais échec du rituximab

Le traitement du lichen plan érosif peut être particulièrement difficile. Dans les formes sévères, une étude prospective multicentrique française de 12 patients a montré l'intérêt de la photochimiothérapie extracorporelle initialement avec une fréquence de 2 séances par semaine puis un espacement progressif des séances en fonction de la réponse thérapeutique. Dans cette étude, tous les patients avaient au moins une réponse

Questions flash – Dermatoses inflammatoires

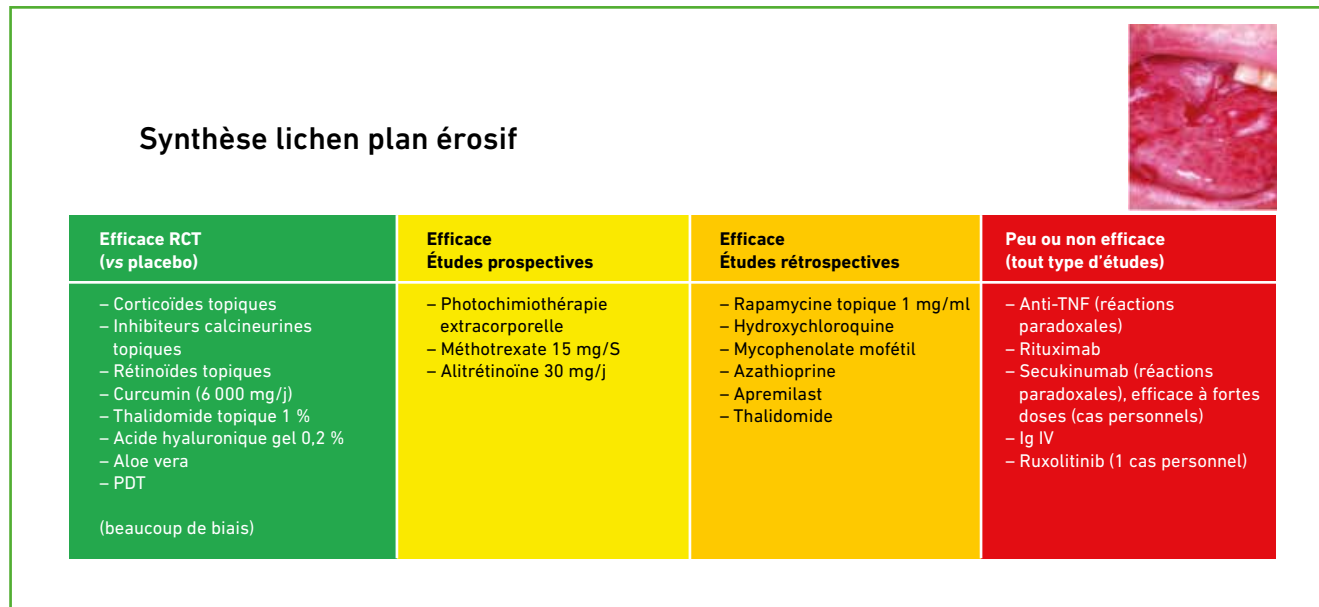


Fig. 1 : Synthèse thérapeutique du lichen plan érosif.

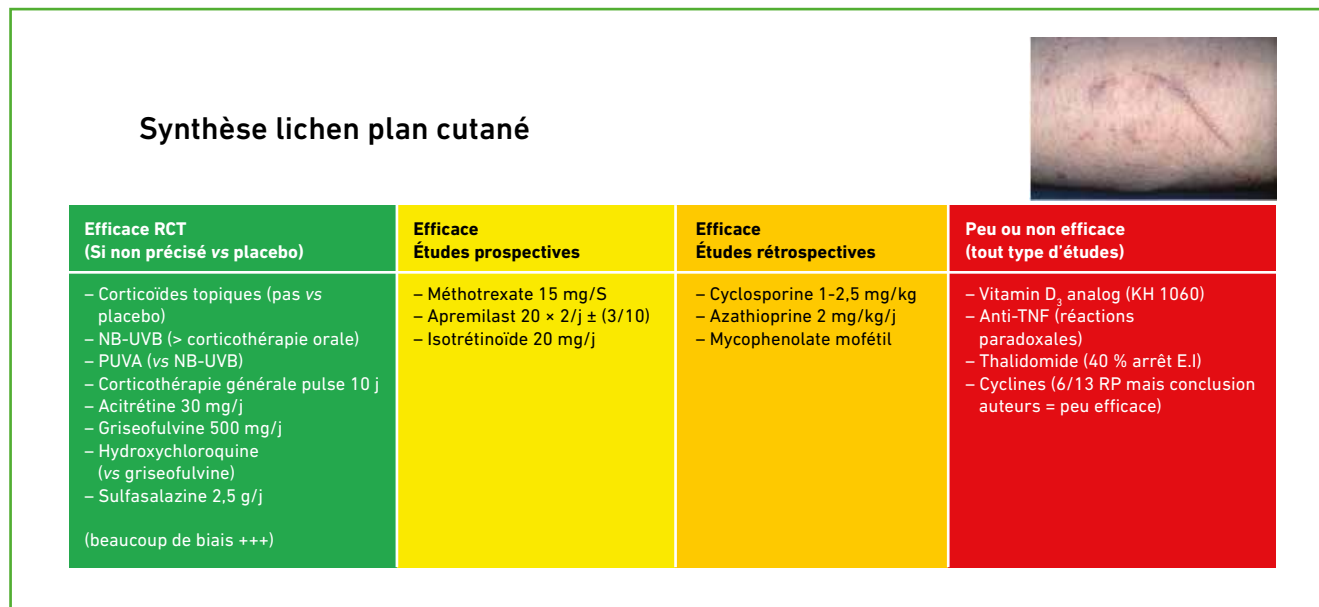


Fig. 2 : Synthèse thérapeutique du lichen plan cutané.

partielle dont 9 (75 %) une réponse complète. Cependant, l'efficacité était transitoire et la rechute presque constante à l'arrêt du traitement [6]. Une étude rétrospective récente publiée en 2019 confirme ces résultats intéressants [7]. Deux cas cliniques avaient suggéré l'efficacité

du rituximab dans les formes sévères de lichen plan érosif [8]. Cependant, une étude rétrospective récente de 5 patients a suggéré l'absence d'efficacité de cette molécule dans les formes sévères de la maladie avec un profil de tolérance moyen [9].

5. Synthèse des traitements disponibles pour le lichen plan érosif et le lichen plan cutané

Une synthèse des données de la littérature du traitement du lichen plan érosif et du lichen plan cutané sont disponibles

dans les **figures 1 et 2** (recherche bibliographique MEDLINE/Pubmed, données probablement non complètement exhaustives).

6. Données récentes sur le traitement du lichen plan folliculaire

La littérature sur le traitement du lichen plan pilaire est plus pauvre que celle du lichen plan buccal ou cutané. Notons une étude contrôlée randomisée sur 60 patients ayant comparé l'efficacité du propionate de clobétasol à celle du mycophénolate mofétil (2 g/j). À 6 mois, une amélioration significative était notée pour les 2 traitements sans différence entre les 2 groupes, suggérant de recommander le propionate de clobétasol en traitement de 1^{re} intention. En ce qui concerne les traitements de 2^e ligne, une étude récente de 291 patients montre des résultats intéressants pour les molécules suivantes en nombre de patients traités (% d'efficacité): l'HCQ n = 68 (59 %), le mycophénolate mofétil n = 66 (76 %), le méthotrexate n = 26 (85 %), la cyclosporine n = 16 (100 %) [10]. Enfin, une étude prospective récente de 10 patients a montré des résultats prometteurs pour le tofacitinib (anti-JAK) à la dose de 10-15 mg/j avec 7/10 améliorations significatives et un bon profil de tolérance [11].

BIBLIOGRAPHIE

1. TZIOTZIOS C, LEE JYW, BRIER T *et al.* Lichen planus and lichenoid dermatoses: Clinical overview and molecular basis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:789-804.
2. MERGONI G, MAGNANI V, GOLDONI M *et al.* Effects of oral healthcare motivation in patients with gingival oral lichen planus: A randomized controlled trial. *Oral Dis*, 2019;25:1335-1343.
3. ARDUINO PG, CAMPOLONGO MG, SCIANNAMANO V *et al.* Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of clobetasol propionate 0.05% in the treatment of oral lichen planus. *Oral Dis*, 2018;24:772-777.
4. SUN SL, LIU JJ, ZHONG B *et al.* Topical calcineurin inhibitors in the treatment of

oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2019. doi: 10.1111/bjd.17898. [Epub ahead of print]

5. CHAINANI-WU N, MADDEN E, LOZADA-NUR F *et al.* High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:752-760.
6. GUYOT AD, FARHI D, INGEN-HOUSZ-ORO S *et al.* Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol*, 2007;156:553-556.
7. BIRCKEL E, LISPKER D, CRIBIER B. [Efficacy of photopheresis in the treatment of erosive lichen planus: A retrospective study]. *Ann Dermatol Venereol*, 2019. doi: 10.1016/j.annder.2019.02.011. [Epub ahead of print]
8. HEELAN K, McALEER MA, ROCHE L *et al.* Intractable erosive lichen planus treated successfully with rituximab. *Br J Dermatol*, 2015;172:538-540.
9. TÉTU P, HAMELIN A, LEBRUN-VIGNES B, SORIA A *et al.* [Prevalence of hydroxychloroquine-induced side-effects in dermatology patients: A retrospective survey of 102 patients]. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:395-404.
10. BABAHOSSEINI H, TAVAKOLPOUR S, MAHMOUDI H *et al.* Lichen planopilaris: Retrospective study on the characteristics and treatment of 291 patients. *J Dermatol Treat*, 2019;30:598-604.
11. YANG CC, KHANNA T, SALLEE B *et al.* Tofacitinib for the treatment of lichen planopilaris: A case series. *Dermatol Ther*, 2018;31:e12656.

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

Lupus chronique : prise en charge thérapeutique

F. CHASSET

Service de Dermatologie et Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Le lupus chronique (LEC) est la forme la plus fréquente de lupus cutané. Il se divise en lupus discoïde (LED), qui est le sous-type le plus fréquent, en

lupus engelure, en panniculite lupique et en lupus *tumidus* (individualisé par certains auteurs en dehors du lupus chronique) [1].

Prise en charge du lupus discoïde

1. Intérêt du dosage sanguin d'hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine (HCQ) est recommandée en 1^{re} ligne de traitement systématique du LED. Il est possible de doser l'HCQ dans le sang, ce qui présente divers intérêts. Tout d'abord, il a été montré qu'un dosage < 200 ng/mL permet de dépister les patients avec une non-adhésion sévère [2] estimée à 10 % dans le lupus cutané [3]. Par ailleurs, il a été montré qu'une concentration sanguine d'HCQ < 750 ng/mL est associée à une persistance d'activité des lésions cutanées et que le fait d'augmenter la dose d'HCQ temporairement jusqu'à dépasser cette concentration permet d'améliorer jusqu'à 80 % des LED avec des lésions cutanées actives [3, 4].

2. Sevrage tabagique et lupus cutané

Plusieurs études ont montré que les patients fumeurs avec un LED ont une atteinte plus sévère que les non-fumeurs [5]. Par ailleurs, il a été montré que le tabagisme est associé à une diminution de l'efficacité des antipaludéens de synthèse (APS) [6]. Le mécanisme de cette perte d'efficacité n'est pas connu. Il a été démontré que le tabagisme n'influence pas la concentration sanguine d'HCQ [7].

3. Recommandations pour le suivi ophtalmologique de l'HCQ (fig. 1)

Il est recommandé de réaliser au minimum un fond d'œil à l'initiation d'un traitement par HCQ pour dépister une maculopathie préexistante. Si possible, on encourage à réaliser un champ visuel des 10 degrés centraux automatisés (CV 10-2) et/ou une tomodynamométrie

Questions flash – Dermatoses inflammatoires

Initiation du traitement	FO CV10-2 et OCT-SD si maculopathie	FO: pour rechercher une pathologie rétinienne sous-jacente
Suivi du traitement	Champ visuel 10-2 et OCT-SD: si possible ERG multifocal, cliché en autofluorescence du fond de l'œil	Tous les ans après 5 ans de prise sauf patients à risque*
Examens non recommandés	Test de la vision des couleurs, grille d'Amsler, angiographie à la fluorescéine, électroretinogramme en champ total, FO, OCT Time- domain, électro-oculogramme	
*Patients à risque	Dose quotidienne > 5 mg/kg de poids réel HCQ et 2,3 mg/kg CQ, durée > 5 ans, IRC, tamoxifène, maculopathie préexistante (attention, dose quotidienne délivrée par le pharmacien et non dose prescrite +++)	

Fig. 1 : Résumé des recommandations de l'American Academy of Ophthalmology pour le suivi des antipaludéens de synthèse. FO: fond d'œil; CV: champ visuel; SD-OCT: tomodesintométrie par cohérence optique en domaine spectral; IRC: insuffisance rénale chronique.

par cohérence optique en domaine spectral (OCT-SD) pour examens de référence. Le suivi doit ensuite être annuel à partir de 5 ans de suivi, sauf pour les patients à risque (insuffisance rénale, prise de

tamoxifène, maculopathie préexistante) [8]. Une dose d'HCQ à 5 mg/kg/j de poids réel est considérée comme un facteur de risque de rétinopathie à partir des données d'une grande étude

rétrospective. Ainsi, une grande partie des patients recevant 400 mg/j seraient en surdosage. Cependant, cette dose de 5 mg/kg/j n'était pas la dose prescrite mais la dose délivrée par le pharmacien et il paraît licite de prescrire une posologie de 400 mg/j sauf pour les cas extrêmes [9].

4. Recommandations européennes pour le traitement du lupus cutané (fig. 2)

Des recommandations européennes pour la prise en charge cutanée ont été publiées en 2016 sur la base d'avis d'experts [10]. Les atteintes peu sévères peuvent être traitées à l'aide de topiques. Les APS constituent le traitement de 1^{re} intention. Les formes sévères ou avec atteinte systémique peuvent être

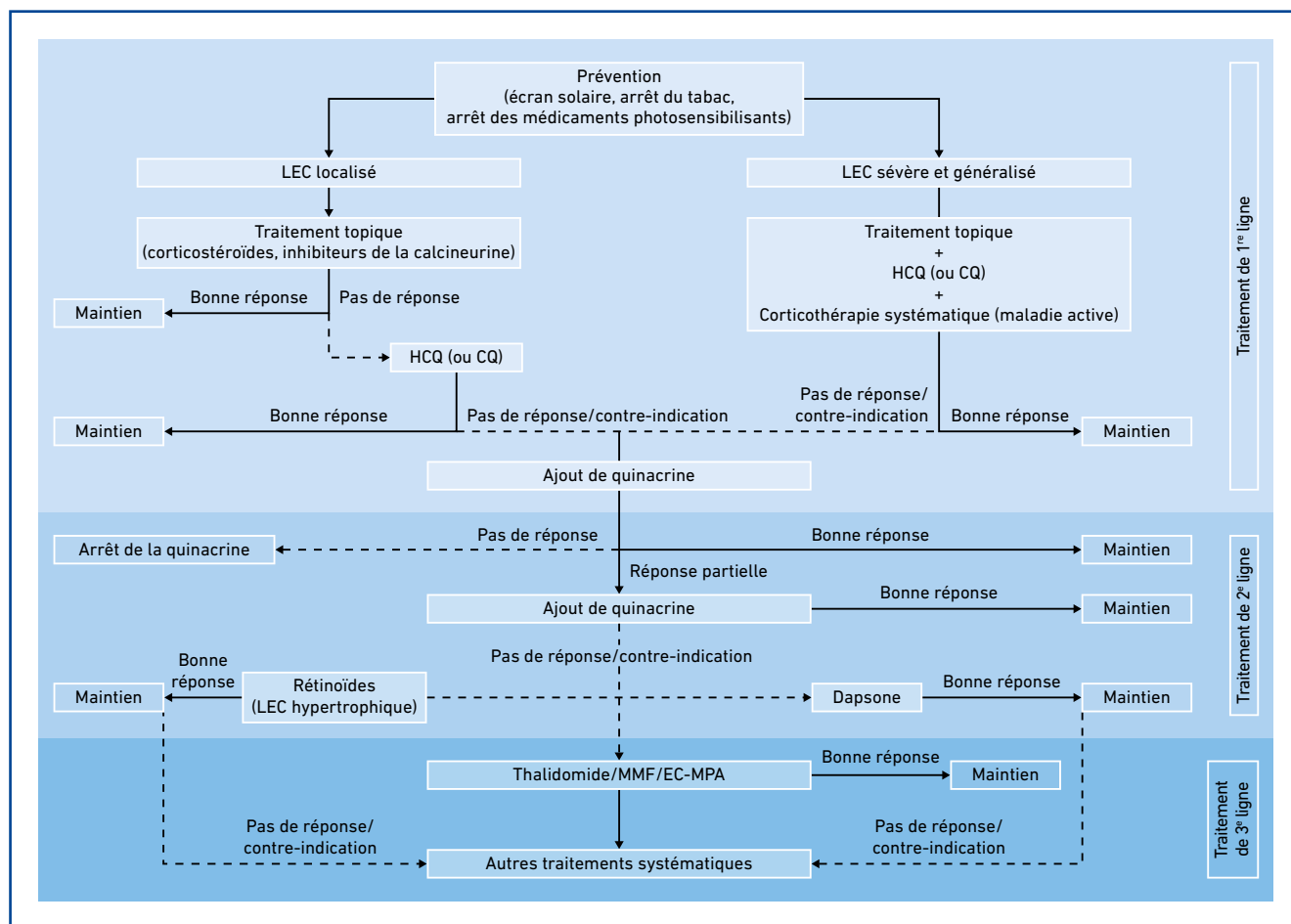


Fig. 2 : Recommandations européennes pour le traitement du lupus érythémateux chronique.

traitées par corticothérapie générale à 0,5-1 mg/kg pendant 2-4 semaines. Cependant, cette recommandation se fonde sur le résultat d'une étude où l'évaluation des traitements était basée sur un questionnaire, ce qui nuance les résultats. Dans notre expérience, en l'absence d'atteinte systémique associée justifiant une corticothérapie générale, celle-ci n'est pas nécessaire dans le lupus cutané isolé [11]. Le méthotrexate est recommandé comme 2^e ligne préférentielle en cas de persistance d'activité.

5. Thalidomide et lupus cutané chronique

Le thalidomide a une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) en France depuis 2015 pour le traitement du lupus chronique en échec des APS [12]. Une méta-analyse de la littérature a montré un taux de réponse global de près de 90 % de réponse dont un taux de réponse complète de 64 % (IC 95 % : 55-73 %) [13]. Le problème principal de ce médicament est le profil de tolérance avec près de 1/4 des patients qui arrêtent le médicament pour effet indésirable, en particulier les neuropathies périphériques (15 %) et les thromboses (1-2 %) [13, 14]. En outre, l'efficacité est uniquement suspensive et il est préférable de diminuer la dose après amélioration jusqu'à une dose minimale efficace, et ce d'autant plus qu'une dose \leq 25 mg/j rend le risque de neuropathie quasi négligeable [15]. En cas d'échec, le lénalidomide à la dose de 5 mg/j, hors AMM, est une excellente option thérapeutique sans neuropathie périphérique rapportée à cette dose [16].

Prise en charge des autres sous-types de lupus chronique

1. Lupus tumidus

Le lupus *tumidus* est le plus associé à une photosensibilité (environ 70 % des cas), la photoprotection doit donc être renforcée. Ce sous-type de lupus est souvent associé au tabagisme et des cas cli-

niques ont rapporté des rémissions après arrêt du tabagisme [17]. Il est important de signaler que ce sous-type de lupus ne donne pas de cicatrice et qu'un traitement topique ou par HCQ est le plus souvent suffisant [18].

2. Lupus engelure

Ce sous-type de lupus est souvent réfractaire à l'HCQ [18]. Il existe une composante vasculaire et, bien que le niveau de preuve soit très faible, les inhibiteurs calciques peuvent être utiles. Les traitements topiques en occlusion (propionate de clobétasol) sont efficaces sur les douleurs dans notre expérience. Dans les cas sévères, le thalidomide est souvent efficace. Des études récentes rapportent l'efficacité des anti-JAK dans les formes associées à des mutations de *TREX1* [19].

3. Panniculite lupique

Souvent réfractaire au traitement, la panniculite lupique peut donner des cicatrices atrophiques très invalidantes. L'HCQ en monothérapie est souvent insuffisante. Même si le nombre de cas rapportés est faible, le thalidomide pourrait être moins efficace que pour les autres sous-types [13]. Dans notre expérience, un traitement par corticothérapie générale et méthotrexate est souvent efficace. Dans les formes avec atrophie, les injections d'acide hyaluronique ou le lipofilling sont efficaces avec de bons résultats esthétiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. KUHN A, LANDMANN A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun*, 2014;48-49:14-19.
2. COSTEDOAT-CHALUMEAU N, AMOURA Z, HULOT JS *et al*. Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2007;66:821-824.
3. FRANCÈS C, COSNES A, DUHAUT P *et al*. Low blood concentration of hydroxychloroquine in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus: a

French multicenter prospective study. *Arch Dermatol*, 2012;148:479-484.

4. CHASSET F, ARNAUD L, COSTEDOAT-CHALUMEAU N *et al*. The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): An open-label prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:693-699.e3.
5. PIETTE EW, FOERING KP, CHANG AY *et al*. Impact of smoking in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*, 2012;148:317-322.
6. CHASSET F, FRANCÈS C, BARETE S *et al*. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: a meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:634-639.
7. LEROUX G, COSTEDOAT-CHALUMEAU N, HULOT JS *et al*. Relationship between blood hydroxychloroquine and desethylchloroquine concentrations and cigarette smoking in treated patients with connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis*, 2007;66:1547-1548.
8. MARMOR MF, KELLNER U, LAI TYY *et al*. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*, 2016;123:1386-1394.
9. MELLES RB, MARMOR MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:1453-1460.
10. KUHN A, ABERER E, BATA-CSÖRGŐ Z *et al*. S2k Guideline for Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:389-404.
11. CHASSET F, FRANCÈS C. Current Concepts and Future Approaches in the Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus: A Comprehensive Review. *Drugs*, 2019;79:1199-1215.
12. <https://www.anms.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/THALIDOMIDE-CELGENE-50-mg-gelule>.
13. CHASSET F, TOUNSI T, CESBRON E *et al*. Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:342-350.e4.
14. CESBRON E, BESSIS D, JACHET M *et al*. Risk of thromboembolic events in patients

Questions flash – Dermatoses inflammatoires

- treated with thalidomide for cutaneous lupus erythematosus: a multicenter-retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:162-165.
15. BASTUJI-GARIN S, OCHONISKY S, BOUCHE P *et al.* Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *J Invest Dermatol*, 2002;119:1020-1026.
16. FENNIRA F, CHASSET F, SOUBRIER M *et al.* Lenalidomide for refractory chronic and subacute cutaneous lupus erythematosus: 16 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1248-1251.
17. HÜGEL R, SCHWARZ T, GLÄSER R. Resistance to hydroxychloroquine due to smoking in a patient with lupus erythematosus tumidus. *Br J Dermatol*, 2007;157:1081-1083.
18. CHASSET F, BOUAZIZ JD, COSTEDOAT-CHALUMEAU N *et al.* Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2017;177:188-196.
19. ZIMMERMANN N, WOLF C, SCHWENKE R *et al.* Assessment of Clinical Response to Janus Kinase Inhibition in Patients With Familial Chilblain Lupus and TREX1 Mutation. *JAMA Dermatol*, 2019;155:342-346.

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



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



Vendredi 4 octobre 2019

Pathologies tumorales en dermatologie

Conceptrices : C. Lebbé et B. Vergier

Mises au point interactives – Pathologies tumorales

Traitement du mélanome : y a-t-il un espoir de guérison ?



S. MONESTIER
Service de Dermatologie et Oncologie dermatologique, CHU de la Timone, MARSEILLE.

Ce questionnement optimiste s'explique probablement par le chemin parcouru depuis 2011, qui a marqué un tournant fondamental dans la prise en charge du mélanome métastatique avec l'apparition de la première immunothérapie, puis de la première thérapie ciblée. En 7 ans, 11 traitements innovants ont ainsi été approuvés dans cette indication (**fig. 1**) et, pour un cer-

tain nombre de patients, ont changé de façon évidente le cours de leur maladie. Pourtant, même si la guérison semble être un objectif simple qui rassemble médecin et patient, mettre en évidence la guérison peut paraître difficile : parle-t-on de réponse complète ? De l'absence de trace visible de la maladie ? Est-ce avoir une espérance de vie normale ? Est-ce empêcher la récurrence ? C'est, sans aucun doute, vivre sans traitement. Voici en quelques paragraphes un état des lieux des progrès effectués pour tenter de répondre à cette question.

Quels sont les acteurs en présence ? (fig. 2 et tableau I)

En 2008, le taux de survie à 5 ans pour les patients atteints d'un mélanome métastatique était inférieur à 10 %. La médiane de survie variait de 6 à 10 mois suivant les études. Aujourd'hui, nous parvenons avec les divers traitements innovants à des médianes de survie dépassant 2 ans. Parmi les différents

tiroirs de notre armoire thérapeutique, on distingue deux compartiments principaux : les thérapies ciblées (TC) et les immunothérapies (IT).

1. Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées utilisées en routine ne s'adressent qu'aux mélanomes porteurs d'une mutation *BRAF*, présente dans 40 à 50 % des mélanomes. Il s'agit de molécules orales associant systématiquement un inhibiteur de *BRAF* (BRAFi) et un inhibiteur de *MEK* (MEKi). Elles peuvent être utilisées en 1^{re} ou en 2^e ligne, après échec de l'immunothérapie. La recherche de la mutation *BRAF* est devenue incontournable dans les stades IV mais désormais aussi dans les stades III, nous le verrons avec les traitements adjuvants.

Les principaux avantages des BRAFi/MEKi sont :
– l'action rapide, y compris sur les symptômes tumoraux (douleurs osseuses, ascite, etc.);

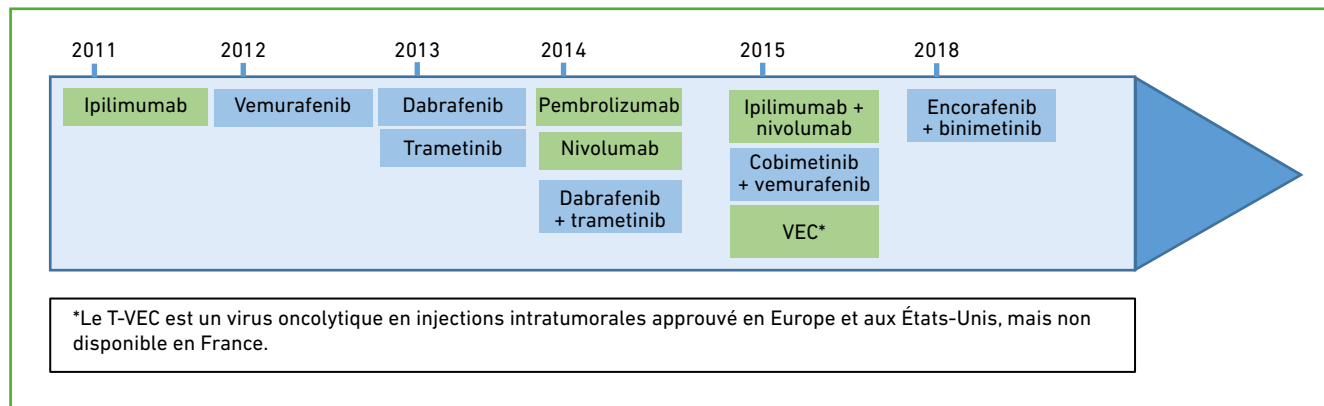


Fig. 1 : Avancées thérapeutiques récentes dans le mélanome métastatique. Les immunothérapies apparaissent en vert, les thérapies ciblées en bleu.

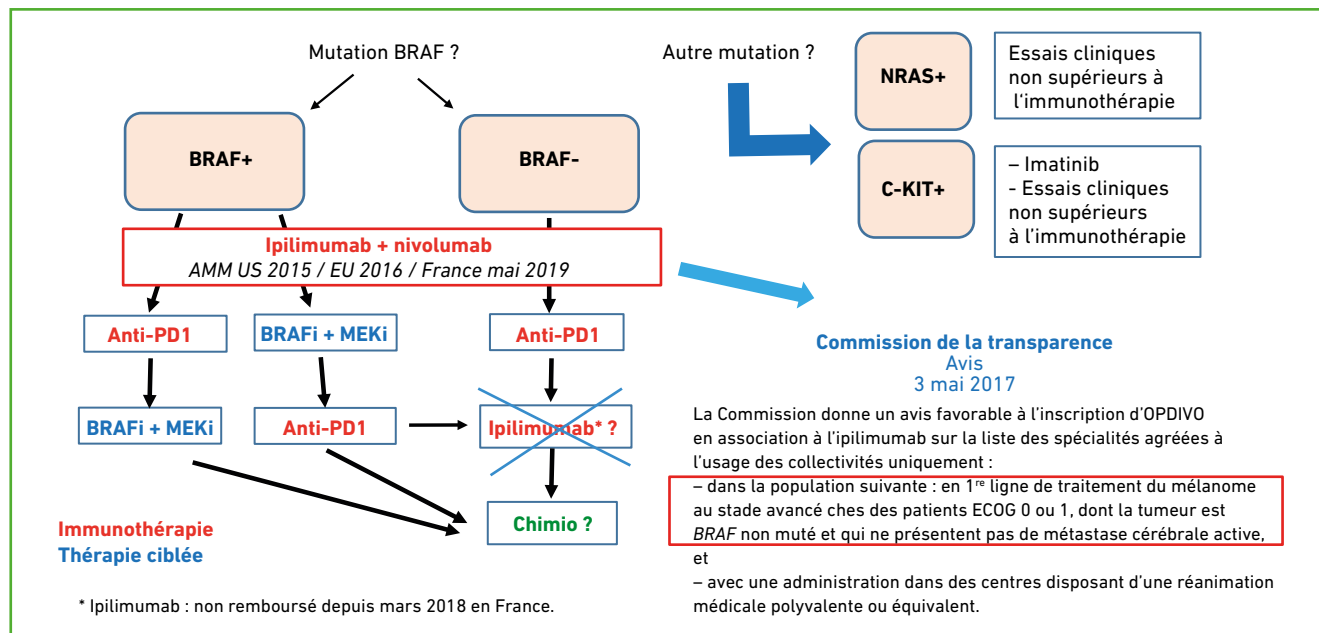


Fig. 2 : Prise en charge actuelle du mélanome métastatique. Arbre décisionnel suivant les AMM en France.

	Thérapies ciblées			Immunothérapies		
	Dabrafenib + trametinib (Combi-D/V) ¹	Vemurafenib + cobimetinib (Cobrim) ²	Encorafenib + binimetinib (Columbus) ³	Pembrolizumab (Keynote-006) ⁴	Nivolumab (Checkmate067) ⁵	Ipilimumab + nivolumab (CM 067) ⁵
RO = RP + RC	68 %	70 %	64 % cr	36-37 %	44 %	58 %
RC	18 %	16 %	13 % cr	12-13 %	19 %	22 %
Survie médiane (mois)	25,9	22,5	33,6	32,7	36,9	NR
SG 3 ans	44 %	38,5 %	47 %	48,1 %	52 %	58 %
SG 4 ans	37 %	34,7 %	39 %	42,3 %	46 %	53 %
SG 5 ans	34 %	-	-	38,7 %	44 %	52 %

¹ Long, *Ann Oncol*, 2017; Robert, *NEJM*, 2019. ² Ascierto, *Lancet Oncol*, 2016, Dreno, *ASCO18*. ³ Dummer, *Lancet Oncol*, 2018; Liskay. ⁴ Schachter, *Lancet*, 2017; Robert, *AACR19*. *ASCO19*. ⁵ Woldchoc, *NEJM*, 2017; Hodi, *Lancet Oncol*, 2018; Larkin, *ESMO* 2019.

Tableau I : Résultats des principaux essais pivots de phase III dans le mélanome métastatique (patients naïfs). Il ne s'agit pas de comparaisons "face-face". Les caractéristiques des populations de chaque essai peuvent être différentes et impacter les résultats. RO : réponse objective ; RP : réponse partielle ; RC : réponse complète ; cr : revue centralisée ; SG : survie globale.

- le fort taux de réponse (aux alentours de 65-70 % dans les essais en 1^{re} ligne) ;
- l'allongement de la survie globale (taux de SG à 5 ans de l'ordre de 34 % en 1^{re} ligne) ;
- la quasi-équivalence d'efficacité entre les 3 concurrents pharmaceutiques, hormis des profils de tolérance différents permettant de mieux "naviguer" entre les effets indésirables.

Les principaux inconvénients des BRAFi/MEKi sont :

- le caractère restreint de la population cible (seulement 40-50 % des mélanomes) ;
- la très nette différence d'efficacité à long terme dans les situations défavorables (LDH élevées, masse tumorale importante, etc.) ;
- la crainte d'un échappement ;

- la crainte d'un rebond à l'arrêt du traitement après réponse durable ;
- les interactions médicamenteuses multiples ;
- les contraintes de prise orale biquotidienne (nombre de comprimés, horaires par rapport aux repas pour certains).

Il existe d'autres mutations plus rares que la mutation BRAF : NRAS (pour

■ Mises au point interactives – Pathologies tumorales

laquelle nous ne disposons pas de TC plus efficaces que les immunothérapies), *C-KIT* (très rare dans le mélanome cutané, mais plus fréquente dans les mélanomes muqueux ou acraux, avec possibilité de réponse sous inhibiteur de *C-KIT* comme l'imatinib).

2. Immunothérapies

Les patients qui n'ont pas de mutation *BRAF* (dits encore "sauvages") recevront, eux, une immunothérapie. Les IT sont des anticorps monoclonaux administrés par voie intraveineuse qui agissent en levant un frein naturel sur notre immunité cytotoxique T, renforçant ainsi l'immunité antitumorale. On change de paradigme : avec les IT, ce n'est plus la cellule cancéreuse qui est la cible du traitement (comme c'était le cas avec la chimiothérapie) mais le système immunitaire, pour le restaurer, le "doper".

Il existe deux catégories d'IT : les anti-CTLA4 (ipilimumab) et les anti-PD1 (pembrolizumab et nivolumab). Les anti-PD1 ont clairement démontré leur supériorité sur l'ipilimumab seul, en termes d'efficacité et de tolérance.

Les principaux avantages des anti-PD1 sont :

- leur efficacité quel que soit le statut *BRAF* (absence de restriction moléculaire) ;
- des taux de réponses de l'ordre de 30 à 40 % suivant les études ;
- une amélioration de la SG (SG à 5 ans de l'ordre de 38 %) ;
- la très bonne tolérance : seulement 10-15 % d'effets indésirables (EI) graves.

Les inconvénients des anti-PD1 sont :

- l'existence de résistances primaires et secondaires ;
- l'absence de biomarqueurs prédictifs de réponse ;
- la possibilité d'EI graves imprévisibles, parfois mortels (même s'ils sont très rares), et d'EI non sévères mais durables (en particulier EI endocriniens).

L'association ipilimumab + nivolumab donne de très bons résultats, que ce soit le taux de réponse (58 % en 1^{re} ligne), y compris dans des situations défavorables comme les métastases cérébrales (taux de réponse intracrânienne de plus de 50 %) ou les mélanomes muqueux, mais également en termes de survie (SG de 52 % à 5 ans en 1^{re} ligne). Les points "noirs" sont sa toxicité bien supérieure (55 % d'EI sévères, y compris des toxicités cardiaques et neurologiques rares mais pouvant engager le pronostic vital), ainsi que le coût financier de cette association.

Malgré une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2015 aux États-Unis et en 2016 en Europe, l'association ipilimumab + nivolumab n'est remboursée en France que depuis mai 2019, et encore, avec une restriction de prescription émanant de la Commission de transparence (avis du 3 mai 2017) : ne seront remboursés aux établissements que les patients avec ECOG PS de 0/1, *BRAF* sauvages, en 1^{re} ligne et sans métastase cérébrale symptomatique.

Pourtant, les données récentes de l'ESMO (European Society of Medical Oncology) 2019 montrent des taux de survie à 5 ans de 52 % avec cette combinaison d'IT, ce qui reste à l'heure actuelle le meilleur taux de survie disponible dans un essai de phase III de patients naïfs, avec un bénéfice encore supérieur chez les patients avec mutation *BRAF* chez qui le taux de survie à 5 ans atteint même 60 % [1]. Ces résultats paraissent en contradiction avec les restrictions de la Commission de transparence, du moins si l'on examine des critères purement médicaux. Pour revenir à la notion de guérison qui serait "vivre sans traitement", il est intéressant de noter que 75 % des patients traités par ipilimumab + nivolumab en 1^{re} ligne et vivants à 5 ans sont sans traitement.

Les résultats des principaux essais pivots de phase III sont compilés dans le **tableau I**, qui n'a pas vocation à com-

parer des études non comparables en "face-face" car issues de populations non comparables, mais de résumer les niveaux d'efficacité obtenus des molécules disponibles dans le mélanome avancé.

■ Guérison ou maladie chronique ?

Finalement, peut-on considérer le mélanome métastatique comme une maladie "chronique" ? Il est clair que, pour une partie de ces patients, la prise en charge actuelle permet une survie prolongée, comme en témoigne la file active de patients qui s'allonge avec le temps, et c'est une excellente nouvelle. Toutefois, la majorité d'entre eux n'est pas en rémission complète radiologique de leur maladie. Pourtant, ils sont asymptomatiques et ont le plus souvent une vie quasi normale. Ce qui amène à rediscuter l'objectif thérapeutique commun : si la rémission complète ne se voit finalement que chez maximum 20 % des patients, l'objectif ne serait-il pas de parvenir à une régression partielle de la maladie, mais non évolutive, non symptomatique, et ce, de façon durable ?

Ainsi, après des mois voire des années de traitement (une, deux ?), se pose naturellement la question de l'arrêt de traitement. Nous manquons encore de recul ainsi que de biomarqueurs prédictifs, mais les résultats disponibles sont pour l'instant rassurants. Ainsi, dans l'essai pivot KEYNOTE-006 comparant pembrolizumab *versus* ipilimumab, à 34 mois de l'arrêt du pembrolizumab pris pendant 2 ans (soit 18 % des patients sous pembrolizumab au départ), 78 % des patients n'ont pas progressé et ce chiffre passe à 85 % pour les patients qui avaient été mis en rémission complète sous pembrolizumab [2]. Quant à l'efficacité d'un retraitement par anti-PD1 après rechute, c'est encore trop tôt pour communiquer des résultats fiables.

Malheureusement, plusieurs bémols viennent ternir un tableau sur bien des points enthousiasmant (surtout pour

Oedien®

DIÉNOGEST/ÉTHINYLESTRADIOL 2 MG/0,03 MG, COMPRIMÉ PELLICULÉ

œstrogène + dienogest

Baileul
LABORATOIRES



Prise en continu :
28 comprimés

DOUBLE
INDICATION⁽¹⁾

LABORATOIRES BAILLEUL :
PLUS DE 25 ANNÉES D'EXPERTISE
DANS LE TRAITEMENT DE L'ACNÉ*

- Contraception orale.
- Traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral.

La décision de prescrire Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque thromboembolique veineux (TEV), ainsi que du risque TEV associé à Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).⁽¹⁾

L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation (cf. 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP). Pour les CHC contenant du diénogest comme dans Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé, ce sur risque nécessite d'être confirmé par des études supplémentaires, par rapport à ceux de 2^e génération contenant du lévonorgestrel. Un document d'aide à la prescription a été élaboré pour vous accompagner lors de vos consultations relatives aux CHC, disponible sur demande auprès du laboratoire via votre attaché à la promotion du médicament ou sur le site www.ansm.sante.fr.

Pour une information complète, consultez le RCP d'Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé disponible sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

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

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé.

*Commercialisation de l'Erythromycine Baileul en 1991.

VOTRE VIE, NOTRE ESSENTIEL : LE BIEN-ÊTRE DES FEMMES

Mises au point interactives – Pathologies tumorales

les générations de médecins qui n'ont connu que l'interféron et la dacarbazine). L'expérience nous a appris que le mélanome est non seulement malin mais surtout multiple. C'est-à-dire que le pronostic et la réponse aux traitements varient de façon importante en fonction de paramètres, pour certains bien connus, d'autres encore obscurs. Il est clair que certains facteurs sont associés à un pronostic défavorable comme le caractère muqueux ou oculaire du mélanome, le nombre d'organes atteints, la présence de métastases cérébrales ou le taux de LDH élevées, qui semble refléter un comportement biologique agressif de la tumeur [3].

Ainsi, le taux de survie globale à 5 ans des patients traités en 1^{re} ligne par une bithérapie ciblée est de 34 %. Mais il varie considérablement suivant si les LDH sont normaux et le nombre d'organes atteints est inférieur à 3 (SG 55 %) ou si les LDH sont élevées : il passe alors à 16 % [4]. La recherche doit se concentrer sur ces situations qui représentent un "besoin non couvert" (*unmet need* des Anglo-Saxons), tout autant qu'identifier les patients à qui on pourrait éviter l'exposition inutile à un traitement très puissant, toxique et coûteux.

Il ne faut pas oublier que ces données d'efficacité très contrôlées, très *evidence-based*, sont issues d'essais cliniques répondant à des critères d'inclusion et d'exclusion stricts qui, finalement, ne représentent qu'une partie de nos patients : on exclut généralement les patients très asthéniques (ECOG 2 ou plus), présentant une insuffisance rénale ou une atteinte hépatique trop sévère, des métastases cérébrales symptomatiques, etc. Il n'est pas anodin de dire que seulement 55 % des mélanomes métastatiques de la "vraie vie" auraient été éligibles à un essai thérapeutique sur la

base des critères habituels en recherche clinique [5].

La voie de la "guérison" passera-t-elle par l'éradication de la maladie résiduelle par les traitements adjuvants ? Forts des succès thérapeutiques aux stades avancés, les chercheurs ont évalué les mêmes molécules mais à un stade moins avancé, c'est-à-dire en adjuvant après un stade III opéré. Ainsi, 3 molécules (2 anti-PD1 et 1 bithérapie ciblée) ont obtenu une AMM européenne fin 2018 [6-8]. L'essai pour lequel nous avons le plus de recul (recul de 4 ans pour l'essai dabrafenib + trametinib) montre une réduction de 51 % du risque de récidive pour un traitement d'une durée d'un an, ce qui est très encourageant. Toutefois, au moment de la rédaction de cet article, seuls le nivolumab et le pembrolizumab bénéficient d'un remboursement en adjuvant en France.

Conclusion

Même si les avancées ont été rapides et significatives depuis 8 ans dans le mélanome, il reste encore trop de situations incontrôlées et de patients qui décèdent toujours de leur mélanome pour que l'on déclare la partie gagnée. Néanmoins, et pour reprendre le texte d'une brochure d'information aux patients atteints de mélanome qui résume bien la situation [9] : "Il est désormais possible de vivre avec un mélanome métastatique pour une partie des patients. En effet, les traitements les plus récents du mélanome (immunothérapie et thérapie ciblée) permettent dans certains cas de faire totalement régresser les métastases de manière durable, ou de les contenir et de rendre la maladie 'chronique'."

Merci aux patients qui nous accordent leur confiance et aux confrères qui nous les adressent.

BIBLIOGRAPHIE

1. LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R *et al.* Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:1535-1546.
2. ROBERT C, RIBAS A, SCHACHTER J *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2019;20:1239-1251.
3. SCHADENDORF D, LONG GV, STROIKOVSKI D *et al.* Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer*, 2017;82:45-55.
4. ROBERT C, GROB JJ, STROYAKOVSKIY D *et al.* Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:626-636.
5. DONIA M, KIMPER-KARL ML, HØYER KL *et al.* The majority of patients with metastatic melanoma are not represented in pivotal phase III immunotherapy trials. *Eur J Cancer*, 2017;74:89-95.
6. LONG GV, HAUSCHILD A, SANTINAMI M *et al.* Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2017;377:1813-1823.
7. WEBER J, MANDALA M, DEL VECCHIO M *et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*, 2017;377:1824-1835.
8. EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M *et al.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*, 2018;378:1789-1801.
9. *J'ai la réponse ! Mes questions sur le mélanome.* Pierre Fabre Oncologie.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : BMS, ROCHE (*consultant*); BMS, ROCHE, GSK/Novartis, MSD, Pierre Fabre (*support for travel/congress*); BMS, ROCHE-Genentech, Amgen, GSK/Novartis, MSD, Merck-Serono, AstraZeneca (*clinical trials*).

Mises au point interactives – Pathologies tumorales

Accès à l'innovation thérapeutique : l'exemple de l'oncodermatologie. Les Français sont-ils pénalisés ?



I. BORGET

Service de Biostatistique et d'Épidémiologie, Gustave Roussy, VILLEJUIF.
Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, UVSQ, CESP, INSERM, VILLEJUIF.
Groupe de Recherche et d'Accueil en Droit et Économie de la Santé (GRADES), Université Paris-Sud.

La médecine fait actuellement l'objet d'innovations diagnostiques et thérapeutiques. À l'image du mélanome métastatique qui a vu la mise sur le marché de 7 médicaments (thérapies ciblées et immunothérapies) depuis 2011, l'oncologie bénéficie d'innovations majeures, fortement portées par les médicaments. Ainsi, la prise en charge et le pronostic des cancers s'améliorent puisque la survie sans progression et globale a augmenté dans la plupart des localisations tumorales. L'impact budgétaire de ces innovations questionne la soutenabilité du système de remboursement solidaire. Les nouveaux médicaments en oncologie doivent maintenant être absorbés par un système de santé contraint économiquement et déjà confronté à la mise sur le marché des nouveaux médicaments de l'hépatite C.

La question du juste prix des traitements innovants se pose de manière récurrente, comme en témoignent les prises de position de certains professionnels de santé, associations de patients et les rapports sur ce sujet [1-4]. Alors que plusieurs pays restreignent l'accès à certaines molécules ou limitent le nombre de lignes de traitement [5], pour la France, dont le système de santé repose sur l'accès égalitaire des soins pour tous, l'enjeu est plutôt de parvenir à financer l'innovation et d'assurer l'équité d'accès aux soins pour tous, sans mettre en péril le système de santé. L'objectif de cette présentation est de savoir si les Français sont pénalisés en termes d'accès à l'innovation, notamment en oncodermatologie.

Les dépenses de santé, d'oncologie et la part des médicaments en France par an

La consommation de soins et de biens médicaux (CSBM), représentant les dépenses consacrées aux soins hospitaliers, aux soins de ville, aux transports de malades et à la consommation de médicaments et autres biens médicaux, s'est élevée en 2017 à 199,3 milliards (Mds) d'euros [6]. L'ONDAM (objectif national des dépenses d'assurance maladie) définit le pourcentage d'évolution des dépenses de santé pour l'année suivante. Initialement, autour de 5 à 6 % dans les années 2000, la croissance s'est désormais ralentie à un taux autour de 2 % (2,5 % en 2018), notamment par la mise en place de mesures de maîtrise des

dépenses de santé et d'économies qui ont concerné le secteur hospitalier (virage ambulatoire, réduction des durées d'hospitalisation, baisse des tarifs des GHS [groupes homogènes de séjours]...) et le secteur ambulatoire (diffusion des génériques et biosimilaires, déremboursement de certains médicaments, baisse de prix de certains médicaments...). Si l'ONDAM n'était pas respecté à sa création, il l'est désormais pour la 9^e fois consécutive depuis 2010 signifiant que le taux de croissance d'environ 2 % est respecté, malgré l'augmentation de dépenses liées à l'accroissement du nombre de patients traités (appelé *effet volume*, lié au vieillissement de la population) et l'arrivée de nombreuses innovations coûteuses (*effet structure*), qui sont en partie compensées par des remboursements, baisses des prix ou économies (*effet prix*).

Selon le rapport Charges et Produits de 2019 [7], les dépenses remboursées d'oncologie représentent 15,6 Mds € par an, soit environ 10 % des 164 Mds € de dépenses de l'Assurance Maladie, et constituent le 3^e poste de dépenses par pathologie, après les hospitalisations ponctuelles (31,3 Mds €) et les maladies psychiatriques et psychotropes (20,3 Mds €). Ces dépenses incluent les coûts hospitaliers, de médicaments, chirurgie et radiothérapie, les dépenses ambulatoires et les indemnités journalières pendant les arrêts de travail. Si le montant des dépenses d'oncologie est similaire à celui des autres pathologies comme le diabète ou les pathologies cardiovasculaires, c'est le taux d'évolution

Mises au point interactives – Pathologies tumorales

des dépenses d'oncologie (5,2 %) qui est au cœur des préoccupations. En effet, la mise sur le marché des innovations s'est accompagnée d'une augmentation significative des dépenses. Si l'on s'en tient aux seuls médicaments, le coût mondial des traitements en oncologie a augmenté de 7,4 % par an ces 5 dernières années et il est attendu qu'il atteigne 150 milliards de dollars en 2020 [7].

Cette augmentation des dépenses s'explique d'abord par une hausse du prix des médicaments, liée à des coûts de recherche et développement (R & D) plus importants qu'auparavant, mais aussi par le fait que ces médicaments sont commercialisés dans des pathologies dont le besoin médical non couvert est important et/ou pour des populations restreintes, permettant aux laboratoires de revendiquer des prix élevés. Par ailleurs, les nouveaux traitements ne se substituent pas aux anciens, mais ils s'ajoutent et les traitements innovants sont donnés jusqu'à la progression de la maladie. Ainsi, en France, on a pu observer que le prix moyen par année de vie gagnée a régulièrement progressé, passant de 15 877 € en 1996 à 116 773 € en 2005 et 175 968 € en 2016, soit une augmentation de 11 % par an à euro constant [8]. Depuis 2012, la croissance des dépenses liées au cancer en France est de 4 % par an, soit supérieure au taux de croissance autorisé par l'ONDAM.

Les modalités d'accès au remboursement et de fixation des prix des médicaments en France

En France, les procédures d'accès au remboursement et de fixation des prix des médicaments reposent sur une procédure formalisée basée sur des outils d'évaluation standardisés. Après l'obtention de leur autorisation de mise sur le marché (AMM), le plus souvent par l'EMA (Agence européenne des médicaments), la procédure d'accès au remboursement et de fixation de prix devient

nationale. Elle comprend une évaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Le SMR est un critère absolu, évalué de manière non comparative par rapport aux stratégies alternatives déjà sur le marché. Il prend en compte 5 composantes :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné ;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement ;
- son intérêt pour la santé publique.

Le niveau de SMR obtenu permet de fixer le taux de remboursement du médicament, sachant que 4 niveaux de SMR (important, modéré, faible et insuffisant) sont définis. Ainsi, l'octroi d'un SMR important, modéré ou faible correspond à un remboursement à 65, 35 ou 15 % respectivement, tandis qu'avec l'octroi d'un SMR insuffisant, le médicament n'est pas pris en charge (taux de remboursement de 0 %).

L'ASMR est évaluée par indication sur la base de la quantité d'effet apportée par le médicament et du niveau de preuve associé à la démonstration de cette quantité d'effet. L'ASMR peut être considérée comme majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou inexistante (V). Le niveau d'ASMR obtenu influence le niveau de prix atteignable par le laboratoire : si l'ASMR attribuée est de niveau I, II ou III, le médicament bénéficie d'une garantie de prix européen, c'est-à-dire que le niveau de prix du médicament ne sera pas inférieur au prix le plus bas pratiqué dans les 4 principaux pays européens (Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni). Dans le cas des ASMR IV, le coût du

médicament sera calculé afin que le coût de la prise en charge ne soit pas supérieur à celui du comparateur. Enfin, les médicaments ayant obtenu une ASMR V ne peuvent, quant à eux, être inscrits au remboursement que s'ils apportent des économies dans le coût de traitement.

Bien qu'elle soit utilisée en vue du remboursement et de la fixation du prix des médicaments, l'évaluation du SMR et de l'ASMR ne fait appel à aucune donnée économique. La prise en compte des données économiques pour le remboursement et la fixation des prix des produits de santé est très récente en France puisqu'elle n'a été introduite qu'en 2012. Les laboratoires pharmaceutiques ont désormais l'obligation de fournir une évaluation médico-économique (EME) lors de la primo-inscription ou la réinscription de leur médicament revendiquant une ASMR importante (de niveau I à III) et ayant un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie (chiffre d'affaires > 20 millions € la 2^e année). Dans ce cas, un dossier en vue de l'obtention d'un avis d'efficacité doit être déposé par le laboratoire auprès de la Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS, simultanément et en parallèle des dossiers soumis à la CT pour l'obtention du SMR et de l'ASMR.

Certains pays, comme le Royaume-Uni, ont décidé de baser la décision de remboursement des médicaments innovants en fonction des résultats de l'EME : ils jugent du caractère coût-efficace du médicament sur la base du ratio différentiel coût-résultat (RDCR), exprimé en coût supplémentaire pour gagner une année de vie ou une année de vie en parfaite qualité de vie (exprimée alors en coût/QALY [*Quality-Adjusted Life-Years* ou année de vie pondérée sur la qualité de vie]) obtenu par le médicament par rapport à une valeur seuil de disposition à payer du pays. En France, la doctrine de la HAS est différente : à l'issue de son évaluation, la CEESP émet un avis d'efficacité sur la conformité méthodologique



La médecine collaborative au service de tous

RETRANSMISSION

Crédit photo : ©Ternayskaia Olga Alibec@shutterstock

Reso vous invite à la retransmission de la première édition de **SpeedNord**. Diffusion **en direct**, le jeudi 23 janvier 2020, de 20 h 30 à 22 h.

Programme scientifique

Comité scientifique : Pr Philippe Modiano, Dr Pierre-Dominique Ghislain, Dr Annie Vermersch-Langlin, Dr Anne-Claire Fougousse, Dr Catherine Pannequin, Dr Ziad Reguiat, Pr Delphine Staumont, Dr François Maccari

- **Dermatoses réactionnelles : nouveau concept ?**
Pr Philippe Modiano, Lille.
- **Urticaire chronique : *what else?***
Dr Frédéric Dezoteux, Lille.
- **Dermatite atopique : à l'aube d'une révolution thérapeutique ?**
Dr Pierre-Dominique Ghislain, Mons.
- **Il n'y a pas de « petit » psoriasis !**
Dr Annie Vermersch-Langlin, Valenciennes.
- **Prurigo atopique : du diagnostic à la prise en charge**
Dr Marie Jachiet, Paris.
- **Maladie de Verneuil : que faire avant d'adresser les patients en centre spécialisé ?**
Dr Farida Benhadou, Bruxelles.
- **Psoriasis de l'enfant : quelle prise en charge ?**
Dr Audrey Lasek, Lille.
- **Dermatoses avec éosinophilie : quels réflexes ?**
Pr Delphine Staumont, Lille.



Pendant toute la durée de la webconférence, vous pourrez poser **en direct** des questions aux experts.

Retransmission accessible sur le site :

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

Diffusion réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Mises au point interactives – Pathologies tumorales

de l'EME produite par le laboratoire par rapport aux recommandations produites par la HAS (Haute Autorité de Santé 2011). Ainsi, dans ce contexte, l'EME a vocation à hiérarchiser les stratégies au sein de l'arsenal thérapeutique, en fonction de l'efficacité des différentes spécialités, autrement dit du bénéfice clinique et du coût généré par chaque spécialité comparativement aux alternatives thérapeutiques.

La fixation du prix des médicaments constitue la troisième et dernière étape de ce processus. Le Comité économique des produits de santé (CEPS) est un organisme interministériel dont la mission principale est la fixation du prix des médicaments, dans le respect de l'ONDAM et de l'enveloppe de dépenses autorisées. En pratique, le laboratoire commercialisant le médicament va revendiquer un niveau de prix pour le médicament. Comme pour la plupart des pays, ce prix suit le principe de la *value-based pricing* (ou prix basé sur la valeur), une modalité de fixation des prix en fonction de la valeur perçue ou estimée d'un produit pour le patient, plutôt qu'en fonction de son coût de R & D et de fabrication. Cette valeur est traduite par le bénéfice apporté par le médicament (quantité de vie gagnée, effets secondaires évités...) et est formalisée au travers de l'ASMR. Le prix revendiqué par l'industriel va ainsi faire l'objet d'une négociation avec le CEPS sur la base du niveau d'ASMR obtenu, du prix des comparateurs, du volume et des conditions de vente, jusqu'à l'obtention d'un accord conventionnel entre les deux parties et la publication du prix au *Journal Officiel*. C'est à partir de ce moment que le médicament devient disponible aux patients (sauf si ATU).

La durée moyenne entre l'AMM et la fixation du prix est de 530 jours en France, plaçant la France au 23^e rang sur 27 pays en Europe. Au-delà de ce prix public dit

“facial” est également négocié un certain nombre de remises confidentielles (accord prix-volume, remise à la 1^{re} boîte, accord de performance...), aboutissant à un prix net permettant de réguler le marché. Si les montants et les modalités de fixation des prix ont fait l'objet de nombreuses critiques ces dernières années en France, force est de constater que les prix des médicaments en France sont dans 80 % des cas plus faibles que ceux des 4 grands pays européens (Royaume-Uni, Allemagne, Italie et Espagne) et que très peu de médicaments se sont vu refuser l'accès au marché français.

L'exemple du mélanome métastatique : les Français sont-ils lésés ?

La mise sur le marché des thérapies ciblées et des immunothérapies dans le mélanome métastatique (MM), à partir d'essais cliniques pivots de phase III méthodologiquement robustes, ayant démontré un gain de survie ou de PFS (survie sans progression) et une qualité de vie préservée a donné lieu à l'obtention d'ASMR de niveaux III et IV, ayant eux-mêmes permis l'obtention de prix élevés pour ces médicaments. Le coût moyen de la prise en charge du MM s'élève désormais à 269 682 € par patient [9], dont 80 % du coût porté par les médicaments, soit 165 fois plus qu'en 2004. Les médicaments du MM ont bénéficié d'ATU en France, permettant un accès précoce des patients à ces médicaments, et sont désormais disponibles et remboursés pour tous les patients atteints de MM en France. Une réévaluation du bénéfice apporté par les traitements du MM en vie réelle (à partir des données cliniques, économiques et de qualité de vie issues de la cohorte prospective multicentrique MelBase notamment) est attendue prochainement, tandis que celle des traitements adjuvants du mélanome est en cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance Maladie. Innovations et systèmes de santé. 2016.
2. BARBIER G, DAUDIGNY A. Le médicament : à quel prix ? Rapport d'information n°739 fait au nom de la commission des affaires sociales, déposé le 29 juin 2016.
3. MARANINCHI D, VERNANT JP. L'urgence de maîtriser les prix des nouveaux médicaments contre le cancer. *Le Figaro*, 14 mars 2016.
4. POLTON D. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. 2015.
5. MERRILL J. Oncology Is Booming But Cost Outlook Is Grim, *IMS Says*. 2016. <https://scrip.pharmamedtechbi.com/SC065323/Oncolog>.
6. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2020. Rapport Charges et Produits 2020.
7. Quintiles-IMS. Global Oncology Trend Report: A Review of 2015 and Outlook to 2020. 2016.
8. Caisse Nationale d'Assurance Maladie et des Travailleurs Sociaux. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Rapport Charges et Produits 2018. 2017.
9. KANDEL M, ALLAYOUS C, DALLE S *et al*. Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort. *Eur J Cancer*, 2018;105:33-40.

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

Questions flash – Pathologies tumorales

Prévention et dépistage des cancers cutanés : au-delà du convenu, que devrions-nous faire ?

S. MONESTIER

Service de Dermatologie et Oncologie dermatologique, CHU de la Timone, MARSEILLE.

Traiter en 10 minutes le thème “prévention et dépistage des cancers cutanés” est une mission impossible, qui a donc été traitée de façon partielle et partielle, en espérant stimuler le questionnement de nos pratiques. Pour des raisons évidentes de temps, le raisonnement déroulé s’appliquera essentiellement à la surveillance nœvique assistée (ou *mole mapping* des Anglo-Saxons), sous forme de questions dont les réponses ne sont évidentes qu’en apparence.

>>> Le mole mapping permet de détecter précocement les mélanomes et donc de réduire l’épaisseur tumorale

- Oui, si c’est un processus lent. Dans ce cas, l’impact sur l’épaisseur tumorale est très mineur.

- Cela devient très incertain si la croissance tumorale est rapide : entre deux visites, l’épaisseur sera alors très importante, à moins de réduire considérablement l’intervalle des visites, ce qui n’est pas réaliste à l’heure actuelle (**fig. 1**).

>>> Le dépistage anticipé a un impact sur la survie

Ce n’est pas si évident car cela repose sur plusieurs postulats discutables :

- *Un délai diagnostique court veut dire faible épaisseur.* Plusieurs études épidémiologiques internationales ont montré l’absence de lien entre le délai diagnostique et l’épaisseur tumorale.

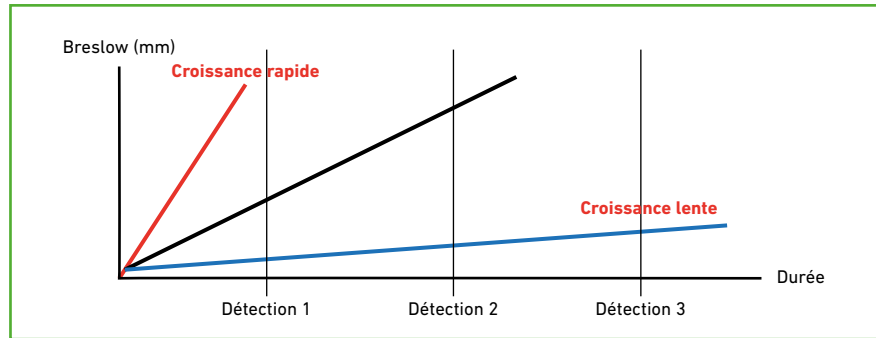


Fig. 1 : Impact du screening sur le Breslow en fonction de la cinétique tumorale.

- *Faible épaisseur signifie faible agressivité.* Cela est faux : l’épaisseur tumorale n’est pas représentative du comportement biologique du mélanome. Une faible épaisseur peut correspondre soit à une tumeur peu agressive, soit à un diagnostic précoce d’une tumeur agressive. Une forte épaisseur peut correspondre soit à une tumeur agressive, soit à un diagnostic tardif d’une tumeur peu agressive (**fig. 2**).

- *La chirurgie viendra à bout d’un mélanome agressif si elle est réalisée précocement.* Nous n’avons en fait aucune idée de la proportion de mélanomes curables par une chirurgie précoce. 50 % des décès par mélanomes viendront de tumeurs de stades I et II considérées comme traitées par chirurgie précoce. Même avec une chirurgie précoce, un “tueur” tuera probablement... à moins d’appliquer un traitement médical puis-

sant (espoir des traitements adjuvants innovants?).

- *Le dépistage précoce ne peut être délétère.* Si vous diagnostiquez un mélanome très précocement, l’épaisseur tumorale n’est pas représentative de l’agressivité réelle. D’où le risque de classer à tort des tumeurs agressives dans un groupe jugé “moins à risque”, avec une prise en charge peut-être moins optimale (pas de recherche de ganglion sentinelle, pas de traitement adjuvant, d’où une possible perte de chance).

>>> La plupart des mélanomes détectés par mole mapping auraient tué les patients

Le monitoring nœvique de patients avec nœvi multiples détecte principalement des mélanomes à croissance lente, qui ne sont pas des “tueurs” et qui auraient été

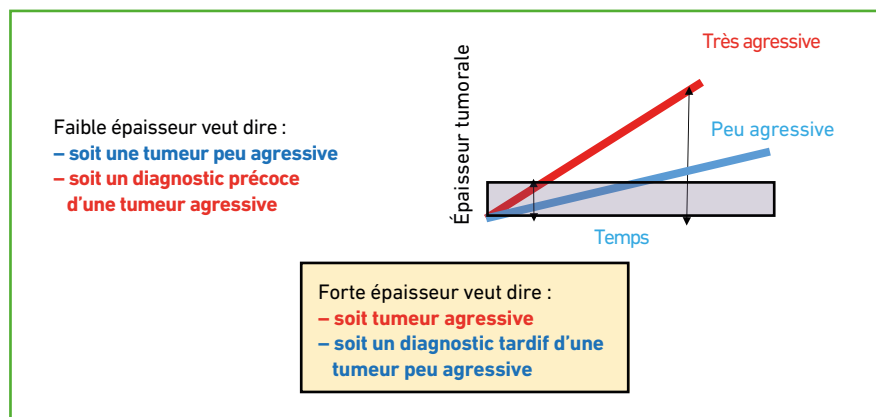


Fig. 2 : L’épaisseur tumorale n’est pas une représentation de l’agressivité biologique d’un mélanome.

Questions flash – Pathologies tumorales

détectés plus tard, sans vraie incidence sur la mortalité en termes de santé publique.

>>> Les patients soumis au *mole mapping* sont la bonne cible du dépistage

Les patients cibles du *mole mapping* et les cancérophobes ne sont pas les patients les plus “à risque”. Il faut distinguer le “risque de développer un mélanome” du “risque de mourir d’un mélanome”. Les personnes avec nævi multiples sont à haut risque de mélanome, mais pas forcément à haut risque de mourir d’un mélanome. Or, les mélanomes à croissance rapide se développent chez des individus sans phénotype distinct au sein de la population générale.

Conclusion

Faut-il poursuivre une pratique dermatologique peu efficace, chronophage et coûteuse ? Avec mobilisation d’experts peu nombreux, suréquipés, surveillant des individus déjà sensibilisés et sans doute hyperanxieux ? Le bénéfice reste incertain, même chez les patients à risque : diminution d’épaisseur de mélanomes peu agressifs, sans impact sur la survie ?

Faut-il conserver cette activité pour des cas finalement assez rares – les patients impossibles à surveiller du fait de leur phénotype nævique (les “léopards”) – mais qui ont un impact limité sur la mortalité globale car elle représente une part infime des cas de mélanomes ?

Ne faudrait-il pas changer de modèle et générer de nouvelles techniques permettant une généralisation du *mole mapping* en population générale (systèmes automatisés, intelligence artificielle, etc.) pour ensuite diriger les individus sélectionnés vers des experts ?

Il faut aussi probablement progresser dans les biomarqueurs permettant de détecter les vraies tumeurs agressives afin de traiter précocement et de surveiller de façon plus adaptée ces patients.

Merci à mon Maître, le Professeur Jean-Jacques Grob, qui m’a autorisé à s’inspirer très largement de sa présentation au WCD 2019 de Milan.

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

Mélanome de Dubreuilh : y-a-t-il une alternative crédible à la chirurgie en pratique clinique ?

J.-M. AMICI

Service de Dermatologie, CHU de BORDEAUX.

Chirurgie ou traitement alternatif ?

La chirurgie est le traitement recommandé en première ligne car c’est le seul traitement “contrôlé”, permettant une analyse histologique de la pièce d’exérèse. Il remplit l’objectif de radicalité carcinologique et obtient le plus faible taux de récurrence à 5 ans : 6 à 8 % [1].

Selon les recommandations de bonne pratique, une marge de sécurité de 1 cm est nécessaire pour l’exérèse d’un lentigo malin intra-épidermique, avec la possibilité de réduire à 0,5 cm pour des lésions étendues et/ou en cas de préjudice fonctionnel induit par la chirurgie et sous réserve de pratiquer un contrôle strict et exhaustif des berges [2]. La chirurgie règle un grand nombre de situations avec des techniques simples d’exérèse-suture, non délabrantes, carcinologiques, fonctionnelles et optimisant le suivi [3] (*fig. 1*).

Toutefois, chez les patients d’âges très avancés, la chirurgie devient inappropriée et déraisonnable pour les lésions étendues, générant des dégâts anatomiques. C’est dans cette situation que vont se discuter, en réunion de concer-



Fig. 1 : Plastie en S italtique horizontalisée, carcinologique, fonctionnelle et cosmétique.

tation pluridisciplinaire, les traitements alternatifs, dominés par la radiothérapie et l’imiquimod [4]. Ces traitements sont envisageables en adjuvant ou néoadjuvant si une surveillance attentive et un suivi par un praticien expérimenté sont effectués. Les données pour le 5-FU, les rétinoïdes, le laser et la cryochirurgie sont peu robustes.

Radiothérapie

10 études rétrospectives montrent que la radiothérapie constitue une excellente alternative bien tolérée donnant de bons résultats cosmétiques *versus* chirurgie sur lentigo malin étendu. Selon la technique de radiothérapie, le taux de récurrence est de l’ordre de 11 à 13 %. C’est le



ABONNEZ-VOUS
et recevez la revue
chez vous

FEUILLETER LA REVUE >

Les préjugés dans la dermatite atopique

M. Bourrel-Bouttaz

REVUES GÉNÉRALES

REVUES GÉNÉRALES

Pinta 2020, un défi thérapeutique dans la prise en charge du psoriasis

Place de la dermatologie dans le diagnostic des tumeurs palpébrales

Les dermatoses paraneoplasiques

REVUES GÉNÉRALES

18 DÉCEMBRE 2019

Quoi de neuf dans les histiocytoses de l'adulte ?

Les histiocytoses constituent un groupe hétérogène de maladies rares caractérisées par une accumulation de cellules dérivées du monocyte et du macrophage. Leur évolution clinique est extrêmement variable, allant de formes limitées et bénignes à des formes disséminées parfois létales.

Des avancées considérables ont été réalisées dans la compréhension de la physiopathologie des histiocytoses langerhansiennes (HL) et autres histiocytoses du groupe L, comme la maladie d'Erdheim-Chester (MEC) et l'histiocytose indéterminée (HI).

De grands progrès thérapeutiques ont été obtenus dans les formes sévères réfractaires d'HL et dans la MEC grâce à l'utilisation d'inhibiteurs de BRAF, en particulier le vemurafenib, et/ou d'inhibiteurs de MEK, permettant une survie prolongée.

Enfin, les progrès de la génétique tumorale ont permis de considérer l'histiocytose indéterminée comme une entité à part entière. Les lésions intéressent essentiellement la peau et peuvent être très effaçantes. Il existe en revanche peu de nouveautés concernant les histiocytoses non

REVUES GÉNÉRALES

18 DÉCEMBRE 2019

Les dermatoses paraneoplasiques

Les DPN sont la conséquence indirecte de l'évolution d'un processus...

RETRANSMISSION

Recevez vous aussi la retransmission de la première édition de **SpeedNard**. Diffusion **en direct**, le jeudi 23 janvier 2020, de 20 h 30 à 22 h.

Inscrivez-vous

Offrez-vous le plus riche contenu en ligne

avec le meilleur matériel de qualité **Levy** & **SAISON**

réalités & réalités

vous invitent à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ** la **WEBCONFÉRENCE INTERACTIVE**

Acné et contraception orale : regards croisés

Accédez au différé

En partenariat avec le meilleur matériel de qualité **Levy** & **SAISON**



■ Questions flash – Pathologies tumorales

plus faible taux après la chirurgie [5, 6]. La radiothérapie de basse énergie est utilisée selon un protocole de 2 fois par semaine pendant 3 semaines sur une zone cible comportant des marges de 1 cm et avec une pénétration de 5 mm. La tolérance est habituellement bonne, sans séquelle. Elle constitue une alternative à la chirurgie si celle-ci est “impossible” ou refusée par le patient. Elle peut être utilisée en traitement complémentaire après excision incomplète.

■ Imiquimod

L'imiquimod est un puissant immunomodulateur irritant, hors AMM dans le traitement du lentigo malin. Il a fait l'objet de 11 études rétrospectives sur des lentigos malins histologiquement prouvés traités par imiquimod 5 % en monothérapie ou combiné avec un autre topique [7]. Les résultats montrent une réponse clinique complète dans 78,3 % des cas et une réponse histologique dans 77 % des cas. 9 lentigos malins (1,8 %) étaient diagnostiqués 3,9 mois après traitement. L'analyse multivariée avec régression logistique montrait :

– 6 à 7 applications par semaine sont associées à un OR 6,47 supérieur ($p = 0,017$) de réponse clinique complète, comparativement à 1 à 4 applications par semaine ;

– 6 à 7 applications par semaine sont associées à un OR 8,85 supérieur ($p = 0,003$) de réponse histologique complète, comparativement à 1 à 4 applications par semaine ;

– appliquer de l'imiquimod plus de 60 fois durant une période de traitement de 12 semaines montre un OR 7,75 supérieur ($p = 0,001$) de réponse histologique complète, comparativement à moins de 60 applications.

Par contre, un essai de phase II a mesuré la performance de l'imiquimod en première ligne de traitement, avec pour critère principal le taux de rémission histologique complète après 60 applications d'imiquimod [8]. 27 patients

évaluables de 72 ans d'âge moyen ont été inclus, ils recevaient l'imiquimod avec une marge de 2 cm autour du lentigo malin 5 fois par semaine durant 12 semaines, soit 60 applications. Une exérèse chirurgicale était ensuite pratiquée pour examen histologique. Les résultats montent 46 % de rémission clinique pour 37 % de rémission histologique seulement, avec 73 % d'irritations modérées à sévères sans corrélation avec la réponse. Ce taux de réponse insuffisant ne justifie pas une phase III chirurgie vs imiquimod.

Un PHRC IMIREduc, conduit par le Pr B. Dreno, a évalué l'intérêt de l'imiquimod en néo-adjuvant sur les lentigos malins du visage afin de diminuer la taille de l'exérèse et le risque d'exérèse intralésionnelle. L'imiquimod était appliqué 5 jours sur 7 durant 2,5 mois avant exérèse chirurgicale avec 2 mm de marges. Le taux de récurrence du lentigo malin était évalué après suivi clinique prolongé de 5,5 ans. 334 patients ont été inclus. 12 récurrences locales (3,9 %) sont surveillées avec un délai moyen de 4,3 ans, soit un taux équivalent à la chirurgie de Mohs.

■ Conclusion

La stratégie se discute au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire, prenant en compte les critères TOP : tumeur (taille, atteinte organes nobles...), opérabilité (raisonnable ou inappropriée) et patient (ses attentes, son adhésion au traitement...). En fait, il n'y a pas d'opposition entre chirurgie et traitement alternatif mais une complémentarité immédiate ou différée, faite de combinaisons et rotations thérapeutiques, avec un retour possible à la chirurgie si elle a été refusée en première ligne.

BIBLIOGRAPHIE

1. ZALAUDEK I, HORN M, RICHTIG E *et al.* Local recurrence in melanoma in situ: influence of sex, age, site of involve-

ment and therapeutic modalities. *Br J Dermatol*, 2003;48:703-708.

2. TZELLOS T, KYRGIDIS A, MOCELLIN S *et al.* Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;CD010308.
3. AMICI JM, BELLUCCI JY, TAIEB A. Horizontal stretching concept in oncologic dermatologic surgery of the face. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:308-316.
4. READ T, NOONAN C, DAVID M *et al.* A systematic review of non-surgical treatments for lentigo maligna. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:748-753.
5. HEDBLAD MA, MALLBRIS L. Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:60-68.
6. FOGARTY GB, HONG A, SCOLYER RA *et al.* Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. *Br J Dermatol*, 2014;170:52-58.
7. TIO D, VAN DER WOUDE J, PRINSEN CAC *et al.* A systematic review on the role of imiquimod in lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: need for standardization of treatment schedule and outcome measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:616-624.
8. MARSDEN JR, FOX R, BOOTA NM *et al.* Effect of topical imiquimod as primary treatment for lentigo maligna: the LIMIT-1 study. *Br J Dermatol*, 2017;176:1148-1154.

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

Kératoses actiniques : y a-t-il des stratégies thérapeutiques meilleures que d'autres ?

J.-M. AMICI

Service de Dermatologie, CHU de BORDEAUX.

L'incidence des kératoses actiniques (KA) double tous les 10 ans de façon proportionnelle au vieillissement de la population [1].

Son génie évolutif est variable avec 3 possibilités : la stabilité, la régression partielle ou complète ou la transformation en carcinome épidermoïde avec un risque estimé à 10 % à 10 ans. La KA est un précurseur de 60 % des carcinomes épidermoïdes [2]. En pratique de vraie vie, on distingue 3 situations cliniques :

- les kératoses actiniques isolées débutantes ;
- les kératoses actiniques menaçantes (récidivantes, à croissance rapide, en zone à haut risque ou sur terrain à risque) ;
- les kératoses actiniques multiples en champ de cancérisation.

■ Kératoses actiniques isolées

Elles relèvent en première ligne d'une cryothérapie, simple, rapide, peu coûteuse (recommandation SFD 2009). La cryothérapie obtient 32 % de rémission histologique à 6 semaines avec un taux de récurrence de 72 % à 12 mois [3].

■ KA menaçantes, récidivantes ou à croissance rapide

Elles sont suspectes de dégénérescence et des critères cliniques permettent de les identifier [4]. La localisation en zone à risque est déterminante à prendre en compte, en particulier oreille, lèvre et extrémités.

Les **critères majeurs** (IDRBEU) sont les suivants :

- induration/inflammation ;
- diamètre > 1 cm ;
- rapide augmentation de taille ;
- *bleeding* (saignement) ;
- érythème ;
- ulcération.

Les **critères mineurs** sont les suivants :

- pigmentation ;
- palpables ;
- douleur ;
- prurit ;
- hyperkératose.

La **dermoscopie** permet de distinguer les KA stade 2 avec leur "aspect en fraise" des KA suspectes de Bowen avec "aspect en *starburst* vasculaire" [5].

Il faut ici s'interdire une cryothérapie et pratiquer une biopsie. Celle-ci doit être guidée par la clinique et être parfois multiple en cas de lésion étendue. Enfin, il faut garder à l'esprit que la biopsie ne vaut que pour l'endroit biopsié.

■ Traitement du champ de cancérisation

Il nécessite une prise en charge étalée dans le temps du fait de son évolution chronique. Il est l'objet de combinaisons thérapeutiques et de rotation thérapeutique. Le traitement du champ de cancérisation repose sur les traitements topiques, la PDT et la *Daylight* PDT (**fig. 1**) [6].

Un essai randomisé comparatif a inclus 624 patients présentant plus de 5 KA sur une zone de 25-100 cm² du visage et du cuir chevelu. Le critère principal était la réduction de 75 % des KA à 12 mois/*baseline* et le maintien de la réponse complète (RC) à 12 mois [7]. Le 5-FU obtient 74,7 % de RC, l'imiquimod 53,9 %, la MAL-PDT 37,7 % et l'ingénol mébutate



Fig. 1 : Champ de cancérisation du scalp.

28,9 %. Ce dernier vient de faire l'objet d'une recommandation de prudence de l'ANSM en raison de l'émergence de carcinomes épidermoïdes contemporaine de son application.

L'imiquimod obtient 70 à 80 % de RC après 1 à 2 cycles et 17 à 39 % de récurrences à 12 mois [8]. La PDT obtient 83,3 % de RC et 17 % de récurrences à 12 mois [9]. La photothérapie dynamique en lumière du jour, moins douloureuse que la PDT conventionnelle et autogérée par le patient, a fait la preuve de sa non-infériorité face à la PDT conventionnelle pour les KA légères à modérées *per* protocole à S12 [10].

■ Prévention

La **photoprotection** par l'application régulière d'écran solaire a fait la preuve de son efficacité chez des greffés d'organe sur KA et K cutanés [11].

La chimoprévention a démontré son efficacité dans une étude ayant inclus 386 patients atteints de cancer cutané dans les 5 ans précédents. Un groupe a reçu 500 mg de nicotinamide matin et soir 12 mois *versus* un placebo dans le groupe contrôle. Les résultats montrent 20 % de cancers cutanés en moins à 12 mois dans le groupe nicotinamide et 11 % de KA en moins [12].

■ Prise en charge des kératoses actiniques

La **figure 2** présente l'algorithme de prise en charge des KA [13].

■ Conclusion

Les traitements des KA présentent des performances thérapeutiques différentes selon les études d'AMM et de vraie vie. Chaque traitement a des avantages et des inconvénients avec des protocoles très différents à adapter à chaque patient, en

Questions flash – Pathologies tumorales

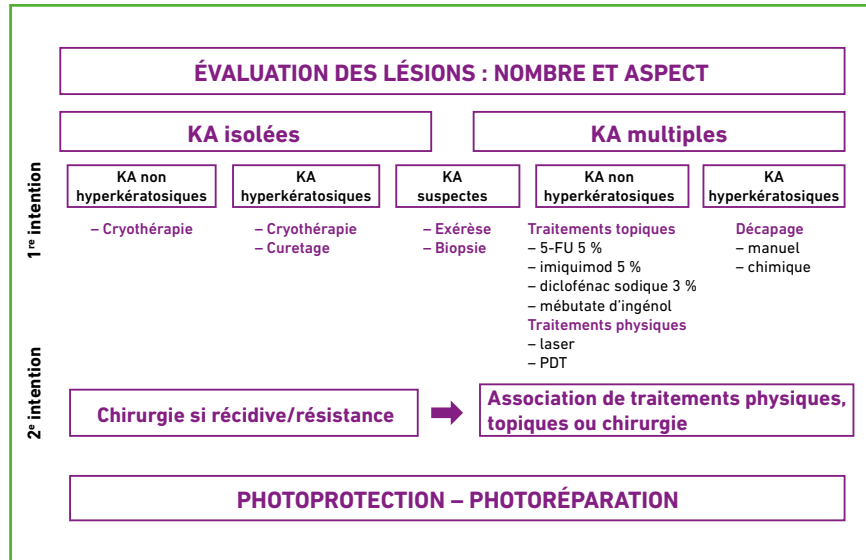


Fig. 2 : Algorithme de prise en charge des KA (d'après [13]).

gérant la douleur et les réactions cutanées locales. Il faut donc recommander une prise en charge personnalisée qui dépendra de l'opérateur, de son expertise et de l'attente, de la compliance et de l'observance des patients. Les KA constituent une pathologie évolutive, une maladie chronique selon l'OMS qui bénéficiera de combinaisons et rotations thérapeutiques. Il faut toujours associer une photoprotection et une réparation, voire une chimoprévention, mais surtout garder le bon sens clinique !

BIBLIOGRAPHIE

- DE VRIES E, VAN DE POLL-FRANSE LV, LOUWMAN WJ *et al.* Predictions of skin cancer incidence in Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol*, 2005;152:481-488.
- SMIT P, PLOMP E, NEUMANN HA *et al.* The influence of the location of the lesion on the absolute risk of the development of skin cancer in a patient with actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:667-671.
- KRAWTCHENKO N, ROEWERT-HUBER J, ULRICH M *et al.* A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol*, 2007;157 Suppl 2:34-40.

- QUAEDVLEIG PJ, TIRSI E, THISSEN MR *et al.* Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol*, 2006;16:335-339.
- ROEWERT-HUBER J, PATEL MJ, FORSCHNER T *et al.* Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*, 2007;156;S3:8-12.
- STOCKFLETH E. The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31 Suppl 2:8-11.
- JANSEN MHE, KESSELS JPHM, NELEMANS PJ *et al.* Randomized trial of four approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med*, 2019;380:935-946.
- LEBWOHL M, SWANSON N, ANDERSON LL *et al.* Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med*, 2012;366:1010-1019.
- SZEIMIES RM, MATHESON RT, DAVIS SA *et al.* Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for multiple actinic keratoses: a randomized study. *Dermatol Surg*, 2009;35:586-592.
- LACOUR JP, ULRICH C, GILBERTE Y *et al.* Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:2342-2348.
- ULRICH C, JÜRGENSEN JS, DEGEN A *et al.* Prevention of non-melanoma skin can-

cer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*, 2009;161 Suppl 3:78-84.

- CHEN AC, MARTIN AJ, CHOY B *et al.* A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med*, 2015;373:1618-1626.
- DRÉNO B, AMICI JM, BASSET-SEGUIN N *et al.* Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeamTM expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1141-1149.

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

Comment je prends en charge une papulose bowénoïde

J.-N. DAUENDORFFER
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La papulose bowénoïde (PB) correspond à une néoplasie intra-épithéliale (NIE) HPV-induite du pénis, de la vulve ou de l'anus. Il est en effet d'usage de distinguer histologiquement les NIE HPV-induites et les NIE différenciées, les premières étant liées à une infection à papillomavirus (HPV 16 essentiellement), les secondes survenant le plus souvent sur une dermatose génitale chronique (lichen scléreux).

La PB survient chez les sujets jeunes et réalise des maculo-papules volontiers polymorphes et multifocales, pigmentées ou blanches (leucoplasiques), voire érythémateuses, parfois regroupées en plaques.

Les lésions multiples de PB ne doivent pas être confondues avec de simples condylomes plans ou papuleux, d'autant plus que PB et condylomes, tous deux HPV-induits, peuvent être présents chez un même patient.

Le diagnostic de PB nécessite une biopsie. L'examen histologique montre une NIE HPV-induite (présence d'atypies cytonucléaires étagées sur toute la hauteur de l'épithélium avec présence de koilocytes) qui peut correspondre à deux entités cliniques, la PB et la maladie de Bowen, d'évolution et de prise en charge spécifiques, nécessitant de la part du dermatologue de réaliser une confrontation anatomoclinique.

Malgré une image histologique inquiétante (atypies présentes sur toute la hauteur de l'épithélium) et la présence d'HPV oncogènes, la PB évolue rarement en carcinome épidermoïde invasif sauf chez les sujets immunodéprimés. Un bilan d'extension de l'infection à HPV est indispensable, comportant un examen clinique génital, anal et buccal, une anoscopie en cas d'antécédents de rapports sexuels anaux réceptifs, un frottis cervical, un bilan à la recherche d'une infection sexuellement transmissible et un examen du ou de la partenaire.

Le caractère volontiers multifocal des lésions de PB rend l'exérèse chirurgicale le plus souvent inadaptée. La stratégie de traitement est proche de celle des condylomes (cryothérapie en cas de lésions peu nombreuses, imiquimod topique si lésions nombreuses), quoique les résistances aux traitements locaux habituels et les récurrences soient plus fréquentes en cas de PB, expliquant la fréquente nécessité de recourir à la vaporisation au laser CO₂.

La persistance d'un HPV oncogène sur la muqueuse génitale au décours de l'éradication des lésions impose une surveillance clinique annuelle, voire pluriannuelle chez les patients immunodéprimés (VIH+, greffés d'organes) chez qui, d'une part, la disparition complète des lésions cliniques n'est pas toujours obtenue et, d'autre part, les récurrences sont plus fréquentes.

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

Les toxicités définitives des immunothérapies : comment éclairer le choix des patients ?

C. DUTRIEAUX

Service de Dermatologie, CHU de BORDEAUX.

Les inhibiteurs de *checkpoints* ont transformé le pronostic des patients atteints de mélanome. L'amplification des phénomènes effecteurs de la réponse immune, par la levée des freins physiologiques à l'activation des lymphocytes T, explique à la fois leur efficacité antitumorale et la survenue possible d'effets secondaires immuno-induits. L'oncologue doit désormais savoir les identifier, les évaluer et les traiter. Bien que la majorité des toxicités engendrées aient une évolution favorable, avec ou sans traitement glucocorticoïde, certaines sont plus tardives et/ou chroniques, et leur évolution est plus incertaine. Un impact fonctionnel, un handicap, une détérioration cognitive, une altération de la qualité de vie peuvent aussi se manifester alors que la maladie oncologique est parfois parfaitement contrôlée [1].

Nous donnons dans cet article quelques exemples de toxicité "chroniques" sous immunothérapie par anti-PD1.

>>> Le cas n° 1 concerne un homme de 81 ans, traité pour un mélanome avancé par pembrolizumab et développant 3 mois après l'initiation de l'anti-PD1, de façon insidieuse, un syndrome apraxo-aphaso-agnosique et des troubles mnésiques. L'IRM cérébrale montre une atrophie des unci et des hippocampes, en hypersignal flair, sans aspect de progression tumorale, et la ponction lombaire une réaction lymphocytaire, sans cellules anormales. Le diagnostic retenu après élimination des autres étiologies potentielles est une encéphalite

limbique imputable à l'immunothérapie. Malgré la suspension du pembrolizumab, la corticothérapie orale et les immunoglobulines IV, le tableau neurologique s'aggrave et le patient décède quelques semaines plus tard.

>>> Le cas n° 2 est celui d'un homme de 67 ans mis sous pembrolizumab en traitement d'un mélanome métastatique. Dès la 2^e cure, une élévation importante de la T4 et un effondrement de la TSH sont notés, accompagnant un tableau clinique d'hyperthyroïdie : palpitations, sueurs, oppression thoracique. Une hypothyroïdie périphérique biologique s'installe quelques jours après, facilement substituée par L-thyroxine. L'immunothérapie est poursuivie et le bilan thyroïdien reste vérifié à chaque perfusion.

>>> Le cas n° 3 permet d'illustrer une toxicité cutanée perdurant à l'arrêt du nivolumab chez un patient de 72 ans traité pour mélanome stade IV et ayant développé au cours de son traitement plusieurs effets immuno-induits résolutifs : hépatite grade 2, polyarthrite grade 2 et vitiligo. L'apparition de lésions papulo-vésiculeuses et papulo-kératosiques prédominant au tronc, très prurigineuses, fait soulever l'hypothèse d'une maladie de Grover (dermatose acantholytique transitoire), confirmée à la biopsie cutanée.

Ces 3 cas issus de la pratique d'un service hospitalier d'oncologie dermatologique montrent que la toxicité des inhibiteurs de *checkpoints*, même en monothérapie, peut être d'évolution chronique, sans tendance à la restitution de l'organe atteint. Les effets secondaires neurologiques centraux sont très rares, mais ils peuvent mettre en péril les fonctions psycho-cognitives, sensorielles et motrices, et entraîner un handicap définitif [2].

Les hypothyroïdies, fréquentes sous anti-PD1, sont accessibles à une substitution hormonale et n'entraînent pas la poursuite du traitement anticancéreux.

Questions flash – Pathologies tumorales

Cependant, elles sont le plus souvent chroniques, de la même façon que les déficits corticotropes, obligeant le patient à une hormonothérapie à vie et nécessitant une “éducation” par l’endocrinologue ainsi qu’un monitoring biologique au long cours [3].

Les effets cutanés immuno-induits de type Grover sont assez rares, décrits dans la littérature avec les anti-PD1 et les anti-CTLA4, mais impactent la qualité de vie des patients par le prurit et l’altération de l’image corporelle qu’ils entraînent. Ils peuvent parfois s’auto-nommer alors même que l’immunothérapie est stoppée, malgré un traitement symptomatique bien conduit [4].

L’expertise médicale, l’accompagnement paramédical, les soins de support, la préservation de la fertilité, le recours aux patients partenaires sont autant d’axes complémentaires de prise en charge permettant d’aider les patients à tolérer ces effets adverses, à “vivre avec”. L’utilisation récente de ces molécules en phase adjuvante fait émerger les mêmes problématiques mais chez des patients *free of disease*, ce qui pourrait fragiliser la balance bénéfices/risques d’un tel traitement. Une meilleure compréhension des mécanismes d’apparition de ces toxicités et l’identification de facteurs prédictifs sont indispensables.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHAMPIAT S, LAMBOTTE O, BARREAU E *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*, 2016;27:559-574.
2. TOUAT M, TALMASOV D, RICARD D *et al.* Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol*, 2017;30:659-668.
3. DELIVANIS DA, GUSTAFSON MP, BORNISCHLEGL S *et al.* Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *Clin Endocrinol Metab*, 2017;102: 2770-2780.

4. AMINI-ADLE M, BALME B, DALLE S. Grover’s-like drug eruption under anti-PD-1 therapy for metastatic melanoma. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:802-803.

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

Cancers cutanés et biothérapies : quelles décisions prendre ?

L. DEQUIDT

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

Existe-t-il un surrisque de cancer au cours d’un traitement par biothérapie ?

Les traitements biologiques, principalement les anti-TNF α , font l’objet de controverses concernant le risque de cancer. Les données actuelles dans les maladies inflammatoires chroniques sont en faveur de l’absence d’un surrisque de cancer, en dehors des cancers cutanés épithéliaux [1]. Les facteurs de risque individuels sont néanmoins à prendre en compte (maladie inflammatoire chronique, traitements immunosuppresseurs antérieurs/en cours, tabac, alcool...).

Biothérapies et cancers cutanés

1. Carcinomes cutanés

Dans une méta-analyse de 76 articles, Askling *et al.* [2] ont montré un surrisque lié à l’utilisation des anti-TNF α . Il s’agit principalement de carcinomes, notamment de type épidermoïde [1]. L’évaluation du risque de carcinome cutané doit là aussi tenir compte de l’impact des traitements antérieurs/en cours (photothérapie, thiopurine, ciclo-

sporine) [3-5]. Les anti-TNF α paraissent avoir surtout un rôle révélateur ou promoteur à partir de lésions pré-cancéreuses en début de traitement, dans les premiers mois [3]. Ce risque ne paraît pas augmenter avec le temps d’exposition, contrairement à ce que l’on observe avec des immunosuppresseurs comme les anticalcineurines ou l’azathioprine chez les patients transplantés. À ce jour, il n’y a pas de surrisque démontré avec l’ustekinumab (USK) [6] et les anti-IL17 (brodalumab, ixekizumab et secukinumab) [7-9].

2. Mélanomes

Des cas de reprises évolutives chez des patients aux antécédents de mélanome ont été décrits lors de l’initiation d’un anti-TNF α , néanmoins il n’y a pas de surrisque démontré de mélanome chez les patients traités par anti-TNF α [8]. Là encore, il n’y a pas de surrisque démontré chez les patients traités par USK ou anti-IL17 (brodalumab, ixekizumab et secukinumab) [6-9].

3. Lymphomes cutanés

La principale problématique est celle des mycosis fongicoïdes pris à tort pour un psoriasis et s’aggravant sous anti-TNF α , comme le suggère l’étude multicentrique récemment menée associant le Groupe français d’étude des lymphomes cutanés et les données de pharmacovigilance [10]. En revanche, il ne semble pas exister de surrisque chez les patients traités par biothérapie pour une pathologie autre que le psoriasis.

Quelle attitude thérapeutique chez un patient candidat à une biothérapie avec un antécédent de cancer ou cancer actif ?

Le Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société Française de Dermatologie a récemment publié des recommandations pour le choix d’un traitement biologique dans ce contexte [11, 12].

1. Pour tous les patients

Il convient de s'assurer que les programmes de dépistage organisé des cancers soient bien respectés (sein, col de l'utérus, colorectal). Cliniquement, il faut s'assurer de l'absence de cancer et en particulier de carcinomes cutanés.

2. Que faire en cas d'antécédent de cancer ?

L'attitude va dépendre du type de cancer, de son ancienneté, de son statut actuel, de son risque de récurrence et de son potentiel évolutif en cas de récurrence. Dans tous les cas, la décision doit être discutée avec le patient et avec l'oncologue qui le suit.

En cas de cancer "invasif" en rémission, un traitement par biothérapie peut être envisagé après une période de 2 ans. En cas de cancer "agressif" (mélanome, poumon, sarcome, carcinome des voies urinaires, myélome), une période de 5 ans après la rémission est recommandée. Pour les carcinomes cutanés, une fois l'exérèse réalisée, pas de contre-indication à débiter une biothérapie (hors carcinomes épidermoïdes avec critères histologiques agressifs).

3. Que faire en cas de cancer datant de moins de 2 ans ?

La prise en charge se fera là encore en collaboration étroite avec l'oncologue et/ou l'équipe multidisciplinaire de soins. On pourra prioriser une alternative à la biothérapie : traitement topique, acitrétrine, photothérapie (sauf s'il s'agit d'un antécédent de mélanome). En cas d'échec ou de contre-indication des alternatives de première ligne, le méthotrexate sera privilégié, en s'assurant de l'absence d'interaction médicamenteuse avec le traitement oncologique (toxicité hématologique, rénale et hépatique).

Pour mémoire, la cyclosporine est formellement contre-indiquée en cas d'antécédent de cancer et les données concernant

l'aprémilast ne permettent pas de le recommander dans cette situation.

En l'absence d'alternative, un traitement par biothérapie peut se discuter, en préférant l'USK ou un anti-TNF α (adalimumab ou étanercept) en fonction du stade et du pronostic de la tumeur.

4. Que faire si un cancer apparaît sous traitement ?

Il n'y a pas de recommandation spécifique à ce sujet. Dans un premier temps, la biothérapie peut être suspendue. Le raisonnement est par la suite adapté au cas par cas en fonction du patient, du type de cancer (pronostic, stade), de la biothérapie, de la pathologie justifiant le traitement par biothérapie et de l'existence d'alternative thérapeutique. La décision sera pluridisciplinaire (oncologue, dermatologue, patient).

En cas de carcinome épidermoïde, il n'y a pas de contre-indication à poursuivre la biothérapie si l'exérèse est complète, sans arguments histopronostiques défavorables. Concernant le mélanome, à l'heure actuelle incurable, la poursuite de la biothérapie est à éviter mais peut se discuter pour un mélanome de faible épaisseur, non ulcéré (Breslow < 1 mm).

Remerciements à Marie Beylot-Barry et Julien Seneschal.

BIBLIOGRAPHIE

- MARIETTE X, MATUCCI-CERINIC M, PAVELKA K *et al.* Malignancies associated with tumor necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2011;70:1895-1904.
- ASKLING J, FAHRBACH K, NORDSTROM B *et al.* Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011;20:119-130.
- VAN LÜMIG PPM, MENTING SP, VAN DEN REEK JMPA *et al.* An increased risk of non-melanoma skin cancer during TNF-inhibitor treatment in psoriasis patients compared to rheumatoid arthritis patients probably relates to disease-related factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:752-760.
- PAUL CF, HO VC, MCGEOWN C *et al.* Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*, 2003;120:211-216.
- PEYRIN-BIROULET L, KHOSROTEHRANI K, CARRAT F *et al.* Increased risk for non-melanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2011;141:1621-1628.e1-5.
- PAPP KA, GRIFFITHS CEM, GORDON K *et al.* Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*, 2013;168:844-854.
- BISSONNETTE R, LUGER T, THAÇI D *et al.* Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1507-1514.
- LEBWOHL MG, BLAUVELT A, MENTER A *et al.* Efficacy, safety, and patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with brodalumab for 5 years in a long-term, open-label, phase II study. *Am J Clin Dermatol*, 2019;20:863-871.
- LANGLEY RG, KIMBALL AB, NAK H *et al.* Long-term safety profile of ixekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: an integrated analysis from 11 clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:333-339.
- DEQUIDT L, FRANCK N, SANCHEZ-PENA P *et al.* Cutaneous lymphomas appearing during treatment with biologics: 44 cases from the French Study Group on Cutaneous Lymphomas and French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol*, 2019;181:616-618.
- AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.*; Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:464-483.
- AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.*; Groupe de recherche sur le psoriasis

Questions flash – Pathologies tumorales

de la Société française de dermatologie. [French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults]. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:429-439.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: financement à des congrès par AbbVie, Celgene, Léo Pharma et Sanofi.

Carcinomes épidermoïdes cutanés et nouvelles classifications: quels facteurs pronostiques le clinicien doit-il avoir en tête ?

F. HERMS

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Plusieurs classifications cliniques, radiologiques et/ou histologiques sont à la disposition du clinicien pour lui permettre d'évaluer le degré de gravité d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC). Cette recherche de facteurs pronostiques va permettre de guider la prise en charge diagnostique (réalisation d'un bilan paraclinique), thérapeutique (évaluation des marges d'exérèse chirurgicale, réalisation d'un traitement adjuvant) et également le suivi ultérieur du patient.

La nouvelle classification AJCC 8 (American Joint Committee on Cancer) de 2017 intègre les CEC de la tête et du cou, tandis que d'autres telles que la Brigham and Women's Hospital Tumor Staging System ou la classification élaborée sous l'égide de la Société Française de Dermatologie labellisée INCa-HAS de 2009 regroupent les CEC sur l'ensemble du tégument. Plusieurs critères cliniques, histologiques et anamnestiques sont indispensables à prendre en compte pour classer un CEC dans une catégorie de haut grade, donc à plus haut risque de récurrence et de métastase.

Les principaux critères cliniques à prendre en considération pour les risques de récurrence et de métastase sont : – la localisation de la tumeur, avec risque plus élevé de 10 à 20 % en zone péri-orificielle (notamment sur les oreilles et la lèvre rouge) [1]; – son plus grand diamètre (une taille ≥ 2 cm double le risque de récurrence) [1]; – sa survenue sur une zone cicatricielle, y compris brûlure, ou de plaie chronique, avec un risque métastatique d'environ 26 %.

À l'anamnèse, il faut impérativement rechercher une immunodépression sous-jacente [2, 3], qu'elle soit iatrogène (patient greffé sous immunosuppresseurs) ou liée à une pathologie (infection par le VIH, leucémie lymphoïde chronique), et le caractère récidivant du CEC. Après examen histologique, une attention particulière doit être portée à l'épaisseur tumorale (au-delà de 2 mm d'épaisseur, le risque métastatique est de 4 %, puis 16 % au-delà de 6 mm) [4]. Une extension au-delà de la graisse sous-cutanée est de mauvais pronostic, avec 28 % de risque de récurrence et 27 % de risque métastatique ganglionnaire. L'infiltration périorificielle est à haut risque de récurrence et métastatique [5], et sa présence peut amener à proposer une radiothérapie adjuvante afin de limiter ces risques. Enfin, le type histologique (desmoplastique et adénoquameux) sont de plus mauvais pronostic que le carcinome invasif commun ou le verruqueux) et le degré de différenciation tumorale doivent également être pris en compte.

La présence d'un critère clinique (localisation, taille, CEC sur cicatrice), anamnestique (immunodépression, récurrence) ou histologique (épaisseur, présence d'engainement périorificiel, type histologique et degré de différenciation) de mauvais pronostic doit toujours être impérativement recherchée, et peut conduire à des examens complémentaires et à un avis spécialisé pour la suite de la prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROWE DE, CARROLL RJ, DAY CL *et al.* Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*, 1992;26:976-990.
2. WINKELHORST JT, BROKELMAN WJ, TIGGLER RG *et al.* Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft recipients. *Eur J Surg Oncol*, 2001;27:409-413.
3. MARTINEZ JC, OTLEY CC, STASKO T *et al.* Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study. *Arch Dermatol*, 2003;139:301-306.
4. KARIA PS, JAMBUSARIA-PAHLAJANI A, HARRINGTON DP *et al.* Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014; 32:327-334.
5. GOEPFERT H, DICHTEL WJ, MEDINA JE *et al.* Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*, 1984;148:542-547.

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

Prolifération mélanocytaire indéterminée : doit-on cacher son incertitude derrière des mots sans intérêt opérationnel ?

B. VERGIER

Service de Pathologie, CHU de BORDEAUX; Inserm U 1053 UMR BaRiTon.

Pour introduire ce sujet, il me semble important de rappeler aux cliniciens dermatologues qu'il faut se méfier d'un médecin anatomopathologiste plein de certitudes (qui ne

Le nouveau portail de Performances Médicales

| www.performances-medicales.com |

performances médicales QUI SOMMES-NOUS NOS REVUES NOS ÉDITIONS SPÉCIALES NOS CONGRÈS

Maladie de Kawasaki : 1967-2017, 50 ans d'histoire, que faut-il en retenir ?

Par F. Bajolle & A. Moreau De Bellaing

RÉALITÉS PÉDIATRIQUES | REVUES GÉNÉRALES

réalités n° 339 OPHTALMOLOGIQUES	réalités n° 324 PÉDIATRIQUES	réalités n° 255 OPHTALMOLOGIQUES	réalités n° 27 CHIRURGIE PLASTIQUE
ACCÉDER AU SITE	ACCÉDER AU SITE	ACCÉDER AU SITE	ACCÉDER AU SITE
S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	S'ABONNER À LA VERSION PAPIER
réalités n° 193 SYNÉCLOGIE OBSTÉTRIQUE	réalités n° 225 DERMATO-VÉNÉROLOGIE	réalités n° 273 DERMATO-VÉNÉROLOGIE	réalités n° 295 OPHTALMOLOGIQUES
ACCÉDER AU SITE	ACCÉDER AU SITE	ACCÉDER AU SITE	ACCÉDER AU SITE
S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	S'ABONNER À LA VERSION PAPIER	S'ABONNER À LA VERSION PAPIER

NOS CONGRÈS

 JOURNÉES INTERACTIVES DE FORMATION DE RÉALITÉS OPHTALMOLOGIQUES EN SAVOIR PLUS	 JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE EN SAVOIR PLUS	 JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES EN SAVOIR PLUS
--	--	--

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

Questions flash – Pathologies tumorales

doute jamais) car, comme vous, nous interprétons un tableau clinique à partir d'une image microscopique qui ne révèle pas toujours clairement qui elle est. Mais, à l'inverse, il me paraît important d'apprendre aux pathologistes à ne pas émettre de doutes systématiquement sur leurs conclusions. En matière de tumeur mélanique, l'utilisation de cette terminologie floride cachant notre incertitude (prolifération mélanocytaire avec atypies légères/modérées, de pronostic incertain, MIN, SELTUMP, MELTUMP, lésion mélanique ambiguë difficile à classer, tumeur mélanique de malignité incertaine, nævus composé atypique...) doit être choisie à bon escient et toujours associée à une explication claire.

Doit-on cacher son incertitude en tant que pathologiste ?

Bien sûr que non. Mais avant de faire part de son incertitude, **le médecin pathologiste doit appliquer certaines règles d'or** :

- Analyser les conséquences opérationnelles de son diagnostic (**fig. 1**) : la lésion est-elle fine (pas ou peu d'impact opé-

rationnel) ou épaisse ? quel est l'âge du patient ? quel est le site lésionnel (cheville plus difficile à reprendre que bras, par exemple) ? le contexte clinique (antécédent récent de mélanome ?)

- Si l'intérêt opérationnel est minime (par exemple, une lésion atypique *in situ* ou invasive à faible Breslow ou une lésion présentant des atypies légères/modérées sans critère pour un mélanome de type SSM même *in situ*), il convient de toujours se demander si ces atypies peuvent être expliquées (sur la lame et/ou par les renseignements cliniques). Par exemple, on peut très bien voir sur la lame des signes de traumatisme ou d'irritation expliquant des atypies intraépidermiques parfois évocatrices de SSM. Le pathologiste doit toujours se poser la question de l'utilité réelle de signaler son incertitude dans la conclusion si l'impact opérationnel est minime : n'est-ce pas une façon "d'ouvrir le parapluie" ou de gérer sa propre angoisse (pathologiste, comme dermatologue, plus ou moins optimiste) ?

- Utiliser un vocabulaire compréhensible par tout clinicien et c'est bien là le problème car il n'existe pas un glossaire international compris de façon identique

par tous. Pour dépasser cette difficulté, il suffit de bien communiquer avec "son" clinicien.

- Dire clairement de quel côté bascule l'incertitude. En effet, la notion de lésion atypique (par exemple, tumeur de Spitz atypique) ne dit pas au clinicien si le doute est du côté "bénin" (nævus de Spitz *versus* tumeur de Spitz atypique) ce qui, finalement, n'a pas d'intérêt opérationnel réel une fois que la lésion est enlevée en totalité ou du côté "malin" (tumeur de Spitz atypique *versus* mélanome spitzoïde), ce qui a un réel intérêt opérationnel.

- Ne pas utiliser des conclusions "abruptes" type "nævus atypique (point)" sans expliquer rapidement pourquoi cette lésion est atypique et s'il existe des conséquences opérationnelles à ces atypies.

La difficulté reste de savoir si le pathologiste, dans un souci de clarté, doit proposer une conduite thérapeutique (type reprise d'exérèse par exemple). Personnellement, j'ai rencontré plus de dermatologues opposés à cette option que de dermatologues souhaitant que le pathologiste propose une conduite thérapeutique. Il est probablement délicat d'affirmer une conduite thérapeutique dans la mesure où le pathologiste n'a qu'une partie du dossier du patient. Par contre, tous les éléments d'une prise en charge optimale doivent être retrouvés dans la conclusion.

Par ailleurs, rapidement, en cas de lésion mélanique incertaine, la question d'envoyer ou non les lames pour deuxième avis à un médecin pathologiste "expert" va se poser. Là encore, il est important de réfléchir si réellement le deuxième avis aura un intérêt opérationnel sachant que, pour une lésion intraépidermique ou de faible Breslow, chez un sujet d'un certain âge, l'impact opérationnel sera minime. En parallèle, ce deuxième diagnostic, sans impact opérationnel réel, n'est pas pris en charge par la Sécurité

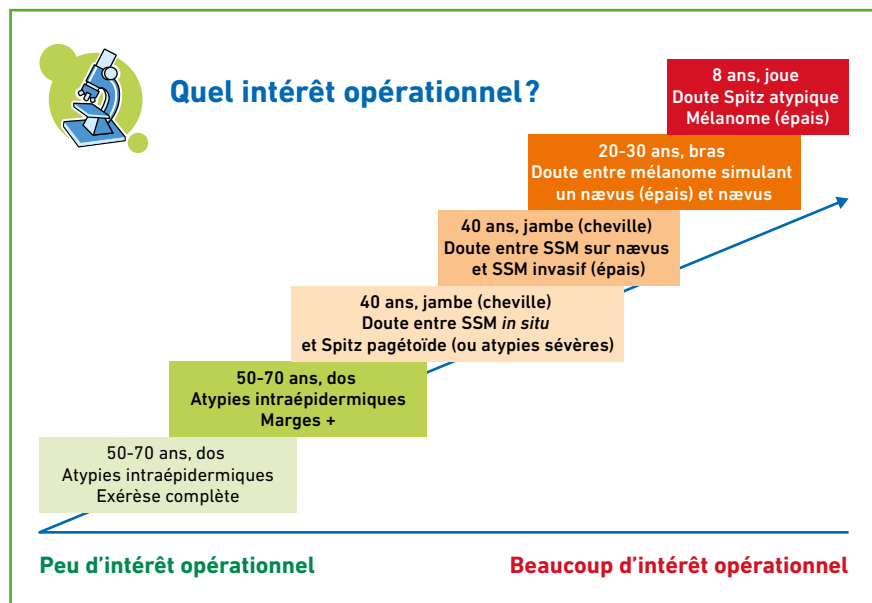


Fig. 1 : Frise de l'intérêt opérationnel plus ou moins important à partir de quelques exemples.

sociale et peut surcharger les experts, les empêchant de répondre rapidement à des avis avec fort impact pour le patient. En effet, pour un sujet jeune (plus ou moins jeune) qui présente une lésion mélanique de malignité indéterminée de Breslow élevé, en cas de doute, la demande d'un second avis avec les techniques complémentaires qui s'y rapportent (immunohistochimie, FISH, CGH, voire NGS) ne devrait pas être discutable du fait d'un impact opérationnel et pronostique élevé.

Quel est le rôle du clinicien devant une prolifération mélanocytaire indéterminée ?

À l'inverse, il est important que le dermatologue accepte et comprenne les doutes de son correspondant médecin pathologiste même s'il est plus confortable d'avoir une conclusion formelle. Pour cela, il doit connaître les difficultés diagnostiques histopathologiques en matière de tumeur mélanique. Plutôt que de demander une deuxième lecture systématique (dès que la conclusion reste incertaine), le dermatologue, de son côté, doit se poser la question de l'intérêt opérationnel d'une telle deuxième lecture. Là encore, s'il s'agit d'une lésion intra-épidermique ou fine, d'exérèse complète, l'intérêt d'une deuxième lecture est très limité. Il est important d'expliquer dans ce cas au patient qu'il s'agit d'un diagnostic incertain car difficile mais que, globalement, il est guéri du fait de l'exérèse complète de la lésion et qu'il doit se faire suivre.

En revanche, toute lésion mélanique incertaine épaisse peut bien sûr faire l'objet d'une deuxième lecture et d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La RCP aura en effet pour objectif de mettre en parallèle les arguments cliniques et histologiques permettant une prise en charge optimale du patient même si on reste sur un diagnostic "incertain". Dans certains cas, c'est le dermatologue qui propose

dans les renseignements cliniques une hypothèse diagnostique suspecte ou incertaine du fait de critères cliniques ou dermoscopiques. À son tour, le pathologiste doit toujours chercher une explication à l'inquiétude du clinicien même si la lésion est un *nævus* : inflammation ? lésion composite ? cicatrice ? etc.

Conclusion

Les incertitudes sont obligatoires tant du côté clinique qu'anatomopathologique, en particulier en matière de tumeur mélanique. La question n'est pas de les cacher mais de les exprimer uniquement en cas d'impact opérationnel. L'utilisation de cette terminologie floride en matière de tumeurs mélaniques est difficile à comprendre pour les cliniciens. Elle devrait être réservée à des dossiers de tumeur mélanique épaisse avec impact opérationnel fort. Et toujours en faisant une conclusion un peu plus développée, explicative et claire disant de quel côté (bénin ou malin) se situe l'incertitude.

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

Lymphomes cutanés : flashes d'actualité

A. DE MASSON

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les lymphomes cutanés primitifs sont les plus fréquents des lymphomes extra-ganglionnaires, après les lymphomes du tissu lymphoïde associés aux muqueuses. Ces lymphomes cutanés sont caractérisés par une grande hétérogénéité clinique, histologique et évolutive. La caractérisation actuelle des lymphomes cutanés utilise la classification des hémopathies lymphoïdes de l'Organisation mondiale de la santé, actualisée en 2016. Les lymphomes cutanés primitifs sont le plus souvent

de phénotype T et la forme la plus fréquente de lymphome T cutané primitif est le mycosis fongoïde, qui se présente dans la majeure partie des cas au stade précoce par une atteinte cutanée exclusive sous forme de macules et de plaques.

La stadification du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary est définie par l'International Society of Cutaneous Lymphomas (ISCL) et l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force [1], ainsi que les critères de réponse utilisés dans les essais cliniques [2]. L'EORTC a proposé en 2018 une révision des critères de *staging* et de réponse concernant l'atteinte sanguine [3]. Au stade précoce de mycosis fongoïde (stades IA à IIA caractérisés par une atteinte cutanée sous forme de macules et plaques), les traitements à visée dermatologique sont utilisés en première intention. Ils comportent les dermocorticoïdes de classe très forte et la chlorméthine gel disponible en France, qui a récemment obtenu l'AMM. Des essais thérapeutiques concernant d'autres traitements topiques sont en cours, tels que le résiquimod, un agoniste des *Toll-like receptors* (TLR). Lorsque l'atteinte est trop étendue pour les traitements topiques, la photothérapie (photothérapie UVB à spectre étroit et PUVA [psoralène et UVAtérapie]) est utilisée en général en première intention. Les doses cumulées de photothérapie doivent être calculées et limitées en fonction du phototype et du risque de cancer cutané induit.

Quand ces traitements sont inefficaces ou que la maladie est en échappement, il faut envisager les traitements systémiques qui peuvent être associés aux traitements topiques ou à la photothérapie. Ceux-ci comprennent en première ligne l'interféron alpha sous-cutané (débute en général à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine), le méthotrexate à faibles doses (en général 15 à 25 mg/semaine par voie orale ou sous-cutanée) et le bexarotène *per os*. Le bexarotène est un réxinoïde dont la prescription est dans ce cas hors

Questions flash – Pathologies tumorales

AMM (autorisation de mise sur le marché) puisque l'AMM est pour les lymphomes T cutanés épidermotropes de l'adulte (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary) au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique. La radiothérapie locale à faible dose peut être utilisée sur les lésions réfractaires et l'électronthérapie corporelle totale à faible dose envisagée pour les atteintes disséminées résistantes aux traitements de première intention, mais la disponibilité faible de cette dernière en France en limite actuellement l'utilisation, bien qu'un essai prospectif randomisé soit en cours de préparation à Paris, Bordeaux, Montpellier, Nantes et Marseille.

Généralement, le traitement des lymphomes T cutanés au stade avancé vise à obtenir une rémission complète en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients jeunes (avant 70 ans) sans comorbidités, et à obtenir un contrôle durable de la maladie et une palliation des symptômes tout en préservant la qualité de vie chez les autres patients. Les lymphomes T cutanés sont caractérisés au stade avancé par des rechutes fréquentes, nécessitant très souvent de multiples lignes thérapeutiques successives, avec souvent une immunodépression cumulée et la survenue d'infections parfois graves. La notion de rapport bénéfice/risque est donc importante à prendre en compte. La décision doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire et l'inclusion dans un essai thérapeutique envisagée si possible.

Au stade de mycosis fongoïde tumoral (stade IIB), les traitements systémiques constitués par l'interféron alpha sous-cutané, le méthotrexate et le bexarotène combinés aux traitements topiques et/ou à la radiothérapie peuvent être tentés en première ligne. En cas d'échec ou d'échappement, le traitement fait en général appel à une monochimiothérapie par doxorubicine liposomale ou gemcitabine, au brentuximab vedotin éventuellement couplé à la bendamus-

tine, à un inhibiteur d'histone désacétylase (romidepsine, actuellement en ATU nominative en France) ou à l'inclusion dans un essai clinique si possible.

Le traitement du mycosis fongoïde érythrodermique (stade III) et du syndrome de Sézary (stade IV) repose en première intention sur la photochimiothérapie extracorporelle (ou photophérèse), éventuellement associée à l'interféron, au méthotrexate ou au bexarotène. Ceux-ci peuvent être tentés seuls en cas d'indisponibilité de la photophérèse. En cas d'échec, une monochimiothérapie par gemcitabine ou doxorubicine, un inhibiteur d'histone désacétylase (romidepsine), ou un traitement par mogamulizumab peuvent être envisagés.

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

vedotin est donc en général limitée dans le temps et son usage est particulièrement utile pour obtenir une rémission complète en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, par exemple.

Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la molécule CCR4, impliquée dans le *homing* à la peau et exprimée de façon constante par les cellules de Sézary et certaines sous-populations de lymphocytes T régulateurs. Le mogamulizumab a montré son efficacité sur la survie sans progression dans l'étude randomisée ouverte MAVORIC par rapport au vorinostat [5]. En dehors des réactions à l'injection, des effets secondaires auto-immuns ont été observés, parfois à long terme [6]. L'efficacité semble supérieure dans le syndrome de Sézary par rapport au mycosis fongoïde. Une autorisation de mise sur le marché européen a récemment été obtenue dans les lymphomes T cutanés.

Enfin, citons l'anticorps monoclonal thérapeutique anti-KIR3DL2 dont l'efficacité et la tolérance dans les lymphomes T cutanés ont été étudiées dans une étude internationale de phase I [7] et qui est actuellement en phase II.

Chez les patients jeunes sans comorbidités atteints de mycosis fongoïde de stade avancé ou de syndrome de Sézary, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [8] doit être envisagée en rémission complète. L'étude prospective CUTALLO (NCT02520908) sous l'égide du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés et de la Société française de greffes de moelle et thérapie cellulaire, qui regroupent l'ensemble des centres d'allogreffe et de dermatologie en charge de patients atteints de lymphomes cutanés avancés, vise à étudier l'efficacité de l'allogreffe dans ces maladies.

D'autres thérapeutiques telles que les anti-CD47, l'anti-miR-155 ou le duvé-

lisib sont actuellement à l'étude dans ces maladies.

En conclusion, l'inclusion des patients atteints de lymphomes T cutanés dans des essais cliniques est une priorité, afin de permettre l'amélioration des connaissances sur la physiopathologie et les traitements de ces maladies rares.

BIBLIOGRAPHIE

1. OLSEN E, VONDERHEID E, PIMPINELLI N *et al.* Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007;110:1713-1722.
2. OLSEN EA, WHITTAKER S, KIM YH *et al.* Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*, 2011; 29:2598-2607.
3. SCARISBRICK JJ, HODAK E, BAGOT M *et al.* Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer*, 2018; 93:47-56.
4. PRINCE HM, KIM YH, HORWITZ SM *et al.* Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017; 390:555-566.
5. KIM YH, BAGOT M, PINTER-BROWN L *et al.* Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018; 19:1192-1204.
6. BONNET P, BATTISTELLA M, ROELENS M *et al.* Association of autoimmunity and long-term complete remission in patients with Sézary syndrome treated with mogamulizumab. *Br J Dermatol*, 2019;180:419-420.
7. BAGOT M, PORCU P, MARIE-CARDINE A *et al.* IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2

monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2019;20:1160-1170.

8. DE MASSON A, BEYLOT-BARRY M, BOUAZIZ JD *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica*, 2014;99:527-534.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants: Kyowa Kirin, Recordati Rare Diseases, Therakos.

Les tumeurs cutanées malignes de l'enfant

S. FRAITAG

Service d'Anatomo-pathologie, Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

Les tumeurs cutanées malignes (TCM) sont bien plus rares chez l'enfant que les tumeurs bénignes et les hamartomes, représentant 1,4 % de l'ensemble des tumeurs. 2/3 sont primitives et 1/3 sont métastatiques avec, par ordre de fréquence, le rhabdomyosarcome, les leucémies et le neuroblastome [1]. Leur répartition est variable selon les tranches d'âge: les tumeurs malignes sont plus fréquentes chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'enfant. Dans la période néonatale, on rencontre en majorité des leucémies (LA), suivies d'histiocytoses langerhansiennes, de métastases de neuroblastomes, de tumeurs rhabdoïdes et de rhabdomyosarcomes [2]. C'est le plus souvent une urgence diagnostique et les lésions cutanées peuvent être révélatrices de la maladie. Chez l'enfant prépubère, les tumeurs malignes les moins rares sont les sarcomes et les lymphomes; le mélanome est très rare.

En période néonatale, une éruption papulo-nodulaire d'apparition explosive de couleur bleutée ou violacée ou

un aspect de *blueberry muffin syndrome* orientent vers une LA ou un neuroblastome, une tumeur à consistance dure et surface mamelonnée vers un sarcome. La notion d'une génodermatose prédisposant aux tumeurs chez un "grand" doit faire éliminer une TCM. Face à une tumeur de diagnostic non évident, il convient de faire une biopsie en prévoyant, en plus du fragment fixé, un fragment frais pour la congélation afin de pouvoir réaliser d'éventuelles études cytogénétiques (FISH, CGH array, RNAseq).

>>> Les sarcomes chez le nouveau-né et le nourrisson sont le plus souvent des sarcomes de haut grade comme le fibrosarcome infantile/congénital (**fig. 1**), la tumeur rhabdoïde, le rhabdomyosarcome. Mais le dermatofibrosarcome (DFS) congénital existe aussi. Il est extrêmement trompeur cliniquement et histologiquement. Chez le grand, on rencontre plutôt des sarcomes de bas grade, certains étant propres à cet âge comme la tumeur fibrohistiocytaire plexiforme, l'histiocytome fibreux angiomatoïde, le DFS avec sa variante juvénile qui est le fibroblastome à cellules géantes. Les sarcomes de haut grade (rhabdomyosarcome, sarcome épithélioïde, synoviosarcome, sarcome fibromyxioïde de bas grade, tumeur maligne des gaines nerveuses...) sont plus rares et de diagnostic toujours difficile. Ils nécessitent des techniques complémentaires de cytogénétique basées sur le fait qu'il existe des anomalies moléculaires récurrentes



Fig. 1 : Fibrosarcome congénital.

Questions flash – Pathologies tumorales

et parfois spécifiques dans la majorité des sarcomes (transcrit de fusion ETV6-NTRK3 dans le fibrosarcome infantile, COL1A1-PDGFB dans le DFS) et une relecture systématique par des experts (RePps pédiatrique).

Les hématomies chez le nouveau-né et le nourrisson sont essentiellement les leucémies myélo/monoblastiques. Les lésions cutanées sont souvent révélatrices et leur diagnostic est urgent. Chez l'enfant, les lymphomes les plus fréquents sont, comme chez l'adulte, le mycosis fongoïde (MF) suivi de la papulose lymphomatoïde. Il ne faut pas passer à côté d'un lymphome lymphoblastique, souvent situé sur l'extrémité céphalique, qui peut révéler une LA lymphoblastique et constitue une urgence diagnostique. Le lymphome B mature ne se voit quasiment pas, excepté quelques cas de lymphomes de la zone marginale chez l'adolescent. Le diagnostic de MF est souvent retardé chez l'enfant car les lésions sont trompeuses, hypopigmentées, plus souvent CD8 + et peuvent être confondues avec un vitiligo ou un pityriasis lichénoïde.



Fig. 2: Mélanome spitzoïde chez l'enfant (© Dr S. Guero).

>>> **Les mélanomes** sont très rares. Schématiquement, avant 10 ans on observe des mélanomes associés à des naevus congénitaux de grande taille (NCG) et des mélanomes spitzoïdes qui ne sont jamais associés à un quelconque facteur de risque (fig. 2). Il n'y a pas de mélanome d'extension superficielle (SSM). À partir de la puberté, on observe les mélanomes de type adulte, essentiellement des SSM, avec les facteurs de risques habituels, plus rarement des mélanomes spitzoïdes et associés à des NCG. Chez l'enfant, le diagnostic est toujours extrêmement difficile et néces-

site une relecture par un expert souvent associée à des techniques d'immunohistochimie et de biologie moléculaire complémentaires.

>>> Quant aux **tumeurs épithéliales malignes**, elles ne se voient que sur des terrains prédisposants (*Xeroderma pigmentosum*, nævomatose baso-cellulaire, albinisme, épidermolyse bulleuse héréditaire dystrophique...) et jamais chez le nourrisson, mais plutôt à partir de la période prépubertaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. OROZCO-COVARRUBIAS ML, TAMAYO-SANCHEZ L, DURAN-MCKINSTER C *et al.* Malignant cutaneous tumors in children. *J Am Acad Dermatol*, 1994;30;243-249.
2. HART I. Cutaneous metastases in neonates: a review. *Pediatr Dermatol*, 2011; 28:85-93.

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