

réalités

n° 259

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



Fiche de dermoscopie n° 3

Place de la photothérapie dynamique en lumière du jour dans les kératoses actiniques

Les biomédicaments dans la dermatite atopique

Questions éthiques posées par la photographie en dermatologie

La dermatomyosite juvénile

Angioœdèmes bradykiniques

Traitement de la gale : comment faire mieux ?





NOUVEAU

taltz[®]
(ixékizumab)
injectable

REDÉCOUVRIR MA PEAU.

INDICATION : psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique⁽¹⁾.

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE RECOMMANDÉE PAR LA HAS⁽²⁾ : TALTZ[®] est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, 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.

TALTZ[®] est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2^e alinéa du code de la Sécurité Sociale) et sa prescription doit se faire dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité⁽¹⁾.

POUR UNE INFORMATION COMPLÈTE SUR LE PRODUIT, VOUS POUVEZ CONSULTER LA BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS ([HTTP://BASE-DONNEES-PUBLIQUE.MEDICAMENTS.GOUV.FR](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)) OU LA SECTION « MÉDICAMENTS ET DM » SUR LE SITE INTERNET DU LABORATOIRE LILLY ([LILLY.FR](http://lilly.fr))

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit TALTZ[®].
(2) TALTZ[®] : Avis de la Commission de la Transparence du 5 Octobre 2016.

Lilly



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

Jeudi 19 et vendredi 20 octobre 2017

Palais des Congrès – Versailles

Jeudi 19 octobre 2017

Peau de l'enfant

Peau noire

Vendredi 20 octobre 2017

**Thérapeutiques en dermatologie :
une révolution en marche**



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. Morillon,
Dr N. Scharztz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, J. Laurain, A. Le Fur

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
75540 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 : 0117 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2017

Sommaire

Février 2017

Cahier 1

n° 259

FICHE PRATIQUE

- 5** Fiche de dermoscopie n° 3
L. Thomas

REVUES GÉNÉRALES

- 11** Place de la photothérapie dynamique en lumière du jour dans la prise en charge des kératoses actiniques
F. Neuwirth
- 16** Les biomédicaments dans la dermatite atopique
D. Staumont-Sallé
- 22** La dermatomyosite juvénile dans tous ses états
J.-D. Bouaziz, M. Jachiet, M. Rybojad
- 25** Angioœdèmes bradykiniques
L. Martin
- 28** Questions éthiques posées par la photographie en dermatologie
D. Penso-Assathiany

CONGRÈS

- 32** Traitement de la gale : comment faire mieux ?
Compte rendu rédigé par C. Velter



Un bulletin d'abonnement
est en page 15.

Un cahier 2 "Dermatologie esthétique"
et un cahier 3 "La cicatrisation :
de la recherche à la pratique"
sont routés avec ce numéro.

Image de couverture :
©De Tharakorn@shutterstock.

Fiche pratique

Fiche de dermoscopie n° 3

Cas clinique

Il s'agit d'un homme de 45 ans, de phototype IIIb avec une aptitude moyenne au bronzage. Il n'a pas d'antécédent dermatologique, n'a pas vécu outre-mer ni fait d'UV artificiels. Son activité professionnelle est à 100 % intérieure, ses loisirs ensoleillés sont modérés, il ne se protège pas du soleil. Il ne prend aucun traitement, n'a aucun antécédent médical ; il a subi une cholécystectomie pour lithiase il y a 3 ans. L'anamnèse familiale ne retrouve aucun antécédent carcinologique cutané ou extracutané.

Il se présente à une consultation systématique de dépistage après avoir vu une émission sur les cancers de la peau à la télévision (*fig. 1*).

La lésion (*fig. 2*) est d'ancienneté inconnue du patient, son épouse connaît son existence depuis plusieurs années mais elle n'a pas remarqué de changement récent.

Le patient ne déclare ni prurit ni douleur. Le reste de l'examen dermatologique ne trouve aucune lésion similaire mais quelques nævus (< 10) de petite taille non suspects.

L'examen dermoscopique (polarisation + immersion) est présenté sur la *figure 3*.

Quel est votre diagnostic ?

Quelle est votre proposition de prise en charge ?



Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.

Fiche pratique

Solution

Quel est votre diagnostic ?

Cette lésion présente un patron dermoscopique multicomposé (réticulaire + homogène + globulaire) et asymétrique. La liste des diagnostics différentiels comprend donc obligatoirement celui du mélanome.

Quelle est votre proposition de prise en charge ?

La lésion est unique en son genre chez ce patient, l'option d'une surveillance dermoscopique numérique ne doit donc pas être retenue. En conséquence, l'exérèse chirurgicale est impérative.

Commentaires

Sur l'image dermoscopique (**fig. 4**), on observe plus de trois composantes réparties de manière asymétrique sur toute la surface de la lésion :

- On note d'abord des zones réticulaires (**flèches bleues**). Cette réticulation est en outre atypique par la présence de multiples couleurs (brun clair et brun foncé) et par la coexistence, au sein de la même lésion, de zones de réticulation fine (**en bas**) et de réticulation plus épaisse (**en haut**).

- On note ensuite des zones dites homogènes ou "sans structure" (le second terme, qui signifie sans structure dermoscopique identifiable – globule, réseau, stries, etc. –, est préférable mais peu employé car très peu de choses sont de couleur parfaitement homogène dans la nature), hyperpigmentées (**flèche verte**) ou hypopigmentées (**flèches rouges**).

- On note enfin des zones de globules (**dans les cercles jaunes**). Ces globules sont atypiques de par leur répartition asymétrique sur la surface de la lésion et leur disposition périphérique.

L'ensemble ne répond à aucun ordre architectural (aucun axe de symétrie et arrangement désordonné des différentes composantes) et certains auteurs utilisent le terme de "chaos" architectural.

Le patron multicomposé et asymétrique est celui qui est le plus souvent observé dans le mélanome de type SSM. Il est toutefois aussi observé dans les nævus atypiques ("dysplasiques"). La surveillance en dermoscopie numérique (*cf. fiches "Dermoscopie numérique" à paraître*) des lésions à patron multicomposé et

asymétrique est autorisée lorsqu'elles sont multiples et planes et si le patient est jugé suffisamment fiable pour se représenter au contrôle. Ici, cette lésion unique, "vilain petit canard dermoscopique", doit faire l'objet d'une exérèse immédiate d'autant que la topographie ne présente pas de difficulté chirurgicale particulière.

Le diagnostic retenu par l'histopathologie sera ici celui de **mélanome de type SSM de niveau III et de 0,4 mm d'épaisseur** (pas de mitose, pas d'ulcération, pas de régression, pas d'embolies).

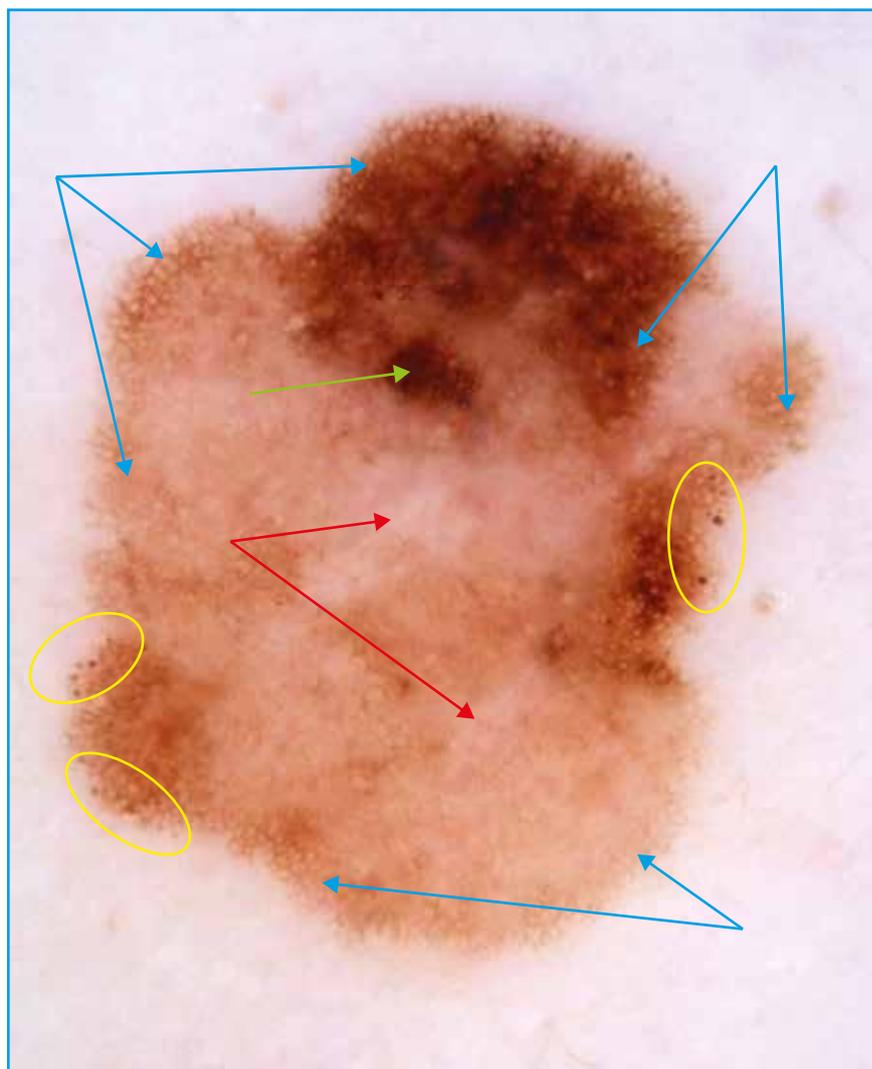


Fig. 4.

Le patron multicomposé et asymétrique

L. THOMAS

Service de Dermatologie,
Centre hospitalier Lyon Sud,
Université Lyon 1,
Centre de recherche sur le cancer de LYON.

En dermoscopie, on appelle “patron multicomposé” les situations où une lésion cliniquement pigmentée présente, en dehors de la face, des muqueuses, des ongles, des régions palmoplantaires et des cicatrices, une association d’au moins trois composants dermoscopiques distincts. Il pourra s’agir de :

- globules bruns (**fig. 4, cercles jaunes**) ;
- réseau pigmenté (**fig. 4, flèches bleues**) ;
- zones sans structure hypopigmentées ou dépigmentées (**fig. 4, flèches rouges**) ;
- zones sans structure hyperpigmentées brunes (**fig. 4, flèche verte**), noires ou bleues ;
- stries ou pseudopodes (**fig. 5, doubles flèches bleues**).

Ainsi, comme on la vu dans les deux premières fiches, les globules bruns ou le réseau peuvent constituer le seul composant dermoscopique d’une lésion (patron globulaire ou patron réticulaire). Il est, en revanche, assez rare, en dehors du nævus bleu (*cf. fiche de dermoscopie “patron bleu homogène” à paraître*), qu’une lésion pigmentée soit exclusivement homogène. Les stries (**fig. 5, flèches bleues**), quant à elles, sont des structures volontiers périphériques associées le plus souvent à d’autres éléments.

S’il est habituel de considérer comme bénigne une lésion présentant un seul constituant, dès que plusieurs sont associés, et systématiquement à partir de trois éléments sémiologiques distincts, on

doit envisager le diagnostic d’une lésion pigmentée suspecte ou maligne. On parle alors de patron bi- ou multicomposé.

Le niveau de suspicion sera d’autant plus élevé que les différents éléments sont associés sans aucun ordre architectural, de manière asymétrique. Le terme “**chaos**” est utilisé par certains auteurs, notamment australiens, pour définir ce **désordre architectural**. On parle de patron bicomposé et asymétrique qui peut déjà correspondre à un mélanome comme sur la **figure 6**, avec l’association asymétrique d’une composante sans structure hyperpigmentée et d’une structure réticulaire.

L’asymétrie d’association des différents éléments devient quasiment la règle à partir de trois constituants sémiologiques dermoscopiques. Il s’agit du patron multicomposé et asymétrique

qui est observé dans les **nævus dysplasiques** et surtout dans les **mélanomes**. Pas plus qu’en histopathologie, aucun critère dermoscopique ne permet de distinguer à lui seul et de manière certaine un mélanome d’un nævus dysplasique.

L’approche diagnostique se fera donc en prenant en compte un **faisceau d’arguments** selon la **progression analytique** suivante :

>>> Rechercher des “clés” en faveur de la malignité

Certains éléments sémiologiques vont augmenter l’index de suspicion. Il s’agit de clés diagnostiques qui, associées au patron multicomposé et asymétrique, vont faire “pencher la balance diagnostique” du côté du mélanome :

- **globules bruns ou stries ou pseudopodes périphériques** irrégulièrement répar-

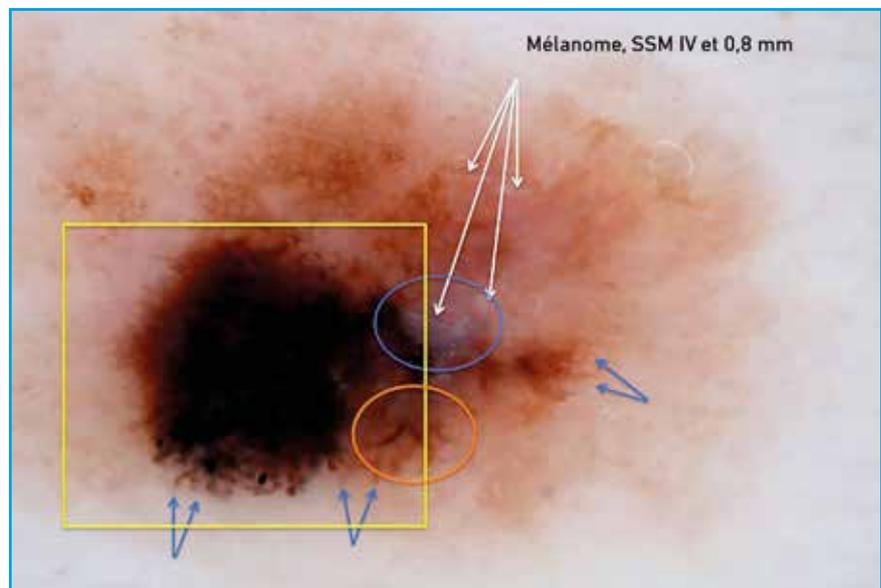


Fig. 5.

Fiche pratique

tis sur le pourtour de la lésion (**cercles jaunes, fig. 4 et 7**);

– **réticulation atypique** grossière, épaisse, à larges mailles, volontiers plus sombre avec larges entremailles et parfois avec alternance de zones de réticulation plus fine (**cercles oranges, fig. 5, 8 et 9**);

– voile gris bleuté surtout s’il correspond à une zone papuleuse de la lésion (**cercles bleus, fig. 5 et 10**);

– **lignes blanches brillantes**, encore appelées “chrysalides” (**flèches blanches, fig. 5, 9, 10 à 12**);

– **dépigmentation pseudocicatricielle** surtout si elle est centrale ou asymétrique (**carrés gris, fig. 8 à 10 et 12**);

– zones de **granulation grise** (encore appelée “peppering”) (**carrés verts, fig. 12**);

– **hyperpigmentation périphérique** atteignant le bord de la lésion (signe de Bologna) (**carrés jaunes, fig. 5 et 6**);

– **association des couleurs bleue et noire** (“BB [black and blue] rule” dans une même lésion (**double flèche BB, fig. 10**);

– présence de **vaisseaux atypiques**

(cf. fiches de dermoscopie “ *patrons vasculaires ” à paraître*) (**flèches rouges, fig. 13**).

Plus les “clés” sont nombreuses, plus le diagnostic de mélanome sera facile mais, malheureusement aussi, plus il aura de risques d’être localement avancé.

>>> Comparer avec les autres lésions chez le même patient

C’est la recherche du “**vilain petit canard dermoscopique**”. En effet, dans un syndrome des nævus dysplasiques, quoique atypiques, multicomposées et asymétriques, toutes les lésions pigmentées d’un même patient ont une certaine

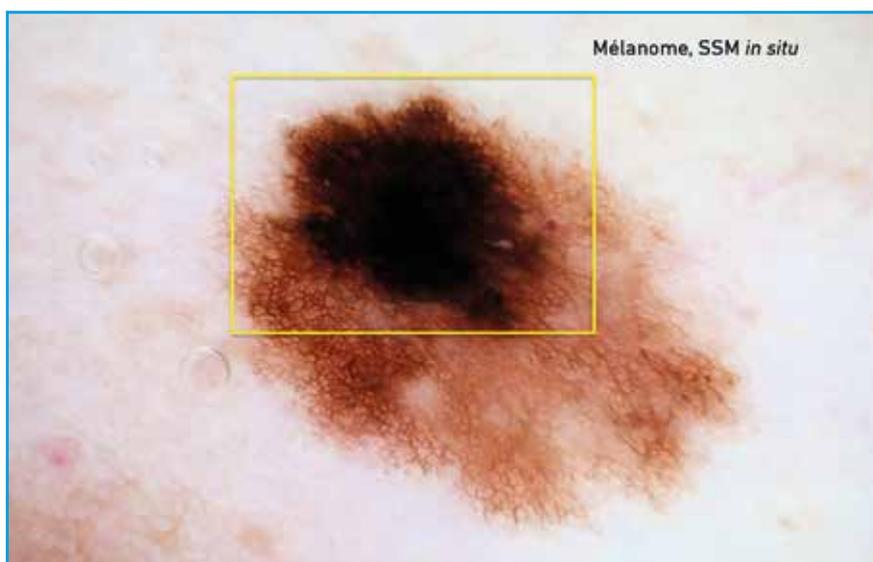


Fig. 6.

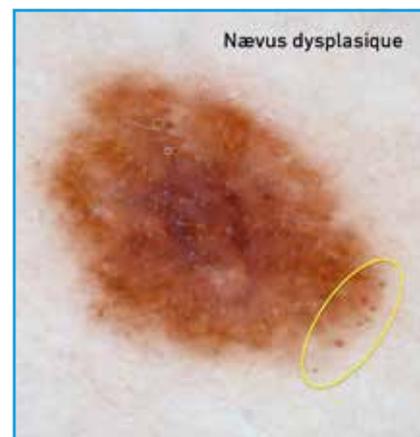


Fig. 7.

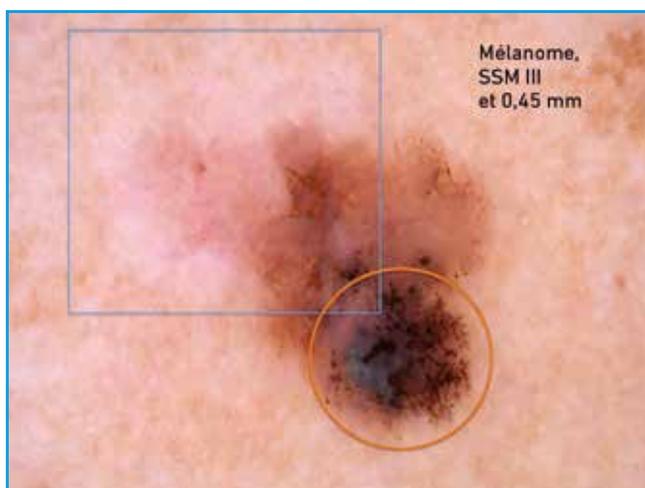


Fig. 8.

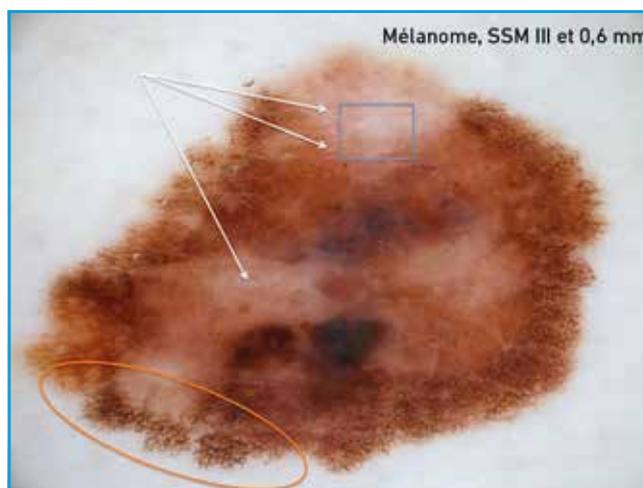


Fig. 9.

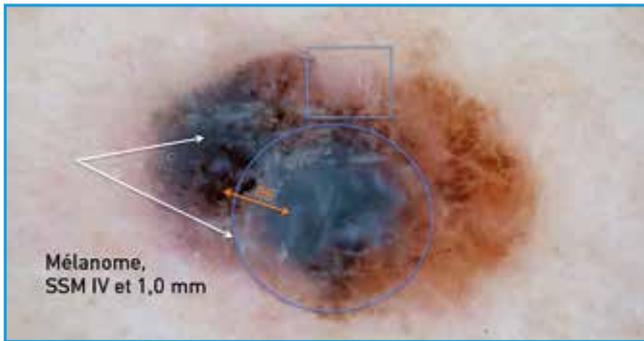


Fig. 10.

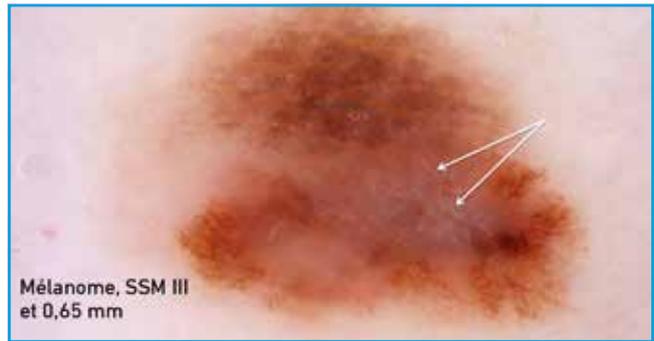


Fig. 11.

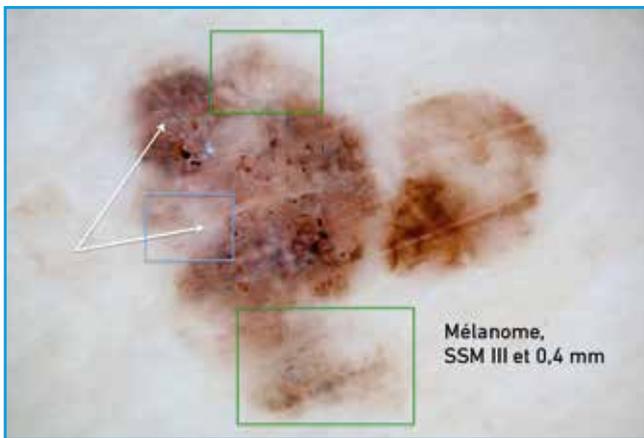


Fig. 12.



Fig. 13.

parenté sémiologique (*fig. 14*) qui, à l'inverse des clés de la malignité listées ci-dessus, va faire "pencher la balance" du côté de la bénignité. Il faut toutefois conserver à l'esprit que le syndrome des nævus dysplasiques constitue un facteur de risque de mélanome et que toute lésion se singularisant dans sa présentation dermoscopique en sera d'autant plus suspecte dans ce contexte (*fig. 14, encadré jaune*).

>>> Évaluer le contexte et la faisabilité d'une alternative à la chirurgie: la dermoscopie numérique

● La présence de **facteurs de risque de mélanome** comme des antécédents personnels ou familiaux de mélanome ou d'une mutation (*CDKN2A, CDK4, MITF, BAP-1*) prédisposant au mélanome vont augmenter l'index de suspicion.

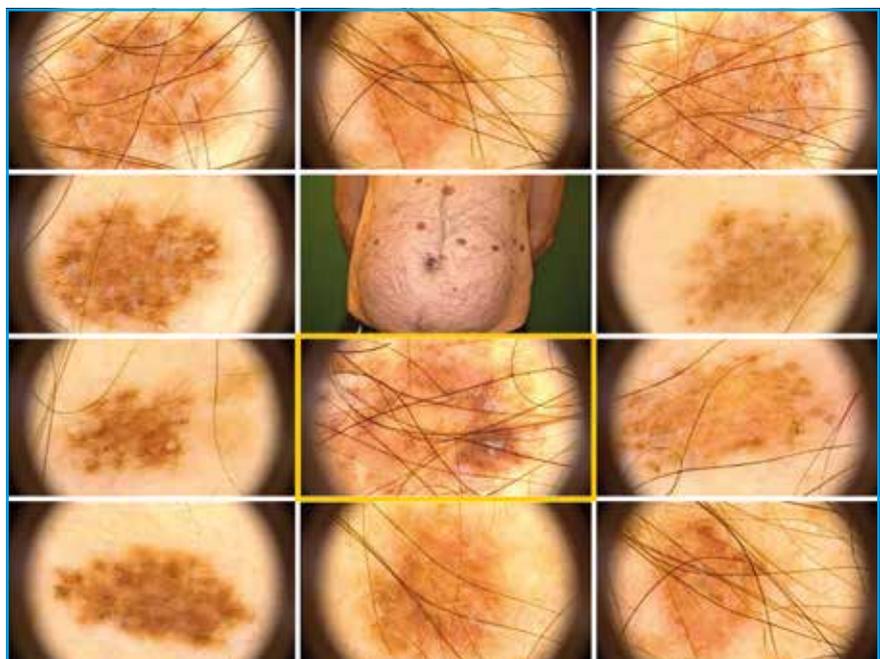


Fig. 14.

Fiche pratique

POINTS FORTS

- Le patron multicomposé et asymétrique contient au moins trois éléments sémiologiques dermoscopiques distincts.
- Il est observé dans les nævus dysplasiques et dans les mélanomes.
- La démarche diagnostique consiste donc à :
 - rechercher des arguments supplémentaires pour la malignité ;
 - comparer avec les autres lésions du même patient afin de systématiquement pratiquer l'exérèse d'un "vilain petit canard dermoscopique" ;
 - dans certaines situations d'index de suspicion modéré et où les lésions multicomposées et asymétriques sont nombreuses ou localisées dans des zones fonctionnellement délicates – et seulement si elles sont planes et observées chez un patient suffisamment fiable pour se présenter au contrôle –, le recours à la dermoscopie numérique peut être une alternative à la chirurgie chez des opérateurs entraînés.

● La possibilité de choisir de mettre en place une **surveillance dermoscopique numérique à court (M2 ou M3) puis long (M12) terme** (cf. fiches de dermoscopie "dermoscopie numérique" à paraître) devant un patron multicomposé et asy-

métrique avec un index de suspicion faible (pas de "clé" et contexte favorable) ne peut s'envisager qu'en cas de coexistence de multiples lésions suspectes similaires chez un même patient ou si l'exérèse ou la biopsie de la lésion peut

faire courir un risque esthétique et/ou fonctionnel disproportionné par rapport à l'index de suspicion établi par l'examen attentif de la lésion.

● Ainsi, comme dans le cas clinique introductif (*fig. 1*), la question ne se pose pas devant une lésion unique chirurgicalement abordable et l'exérèse doit être alors systématiquement proposée.

● La dermoscopie numérique ne peut en outre être proposée (par des opérateurs entraînés) qu'à la **double condition** :

- que **la lésion soit plane** (on doit systématiquement retirer une lésion douteuse en relief pour ne pas méconnaître un mélanome épais) ;
- que **le/la patient(e) soit suffisamment "fiable"** pour se représenter au contrôle.

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

 **FotoFinder**[®]
La référence mondiale en imagerie cutanée.

www.fotofinder.fr



I Revues générales

Place de la photothérapie dynamique en lumière du jour dans la prise en charge des kératoses actiniques

RÉSUMÉ : Les kératoses actiniques sont des lésions très fréquentes dont l'apparition est liée à l'exposition solaire des patients. Leur traitement est nécessaire car il permet d'éliminer aussi bien des lésions kératosiques dont l'évolution n'ira pas au-delà de ce stade-là mais aussi les lésions évoluant vers le carcinome épidermoïde.

Actuellement, le répertoire thérapeutique est en train d'intégrer une nouvelle méthode : la photothérapie dynamique (PDT) en lumière du jour. Ce traitement ambulatoire et non invasif permet la prise en charge des kératoses actiniques fines, non hyperkératosiques et des champs de cancérisation.

Par rapport à la photothérapie dynamique conventionnelle, les séances sont beaucoup moins douloureuses pour une efficacité comparable.



F. NEUWIRTH
Cabinet de Dermatologie, DIJON.

Les kératoses actiniques (KA) sont des lésions cutanées très courantes évoluant plutôt sur les peaux de phototype clair et dont la répartition topographique est celle des zones exposées au soleil (kératose actinique ou kératose solaire). Dans la très grande majorité des cas, le diagnostic est clinique. Une biopsie est parfois réalisée en cas de doute sur une lésion avancée (carcinome épidermoïde) ou lors de l'évocation d'un autre diagnostic.

D'un point de vue épidémiologique, il s'agit d'une lésion très fréquente au sein de la population âgée, voire plus tôt chez les sujets à forte exposition solaire. Ainsi, on estime qu'aux États-Unis cette pathologie touche entre 40 et 58 millions de personnes et qu'elle motive plus de 10 % des consultations dermatologiques [1].

Certaines écoles proposent de qualifier dorénavant ces lésions de "carcinomes

épidermoïdes *in situ* précoces" plutôt que de lésions précancéreuses [1, 2]. Cette reclassification n'est pas retenue pour le moment chez nous.

La morbidité induite par les kératoses actiniques est basse. Leur traitement est demandé par les patients en raison de leur aspect disgracieux érythémateux et/ou hyperkératosique, de leur persistance, d'une possible gêne douloureuse ou tout simplement parce qu'elles sont perçues comme un signe de vieillissement cutané. Pour le médecin, la principale motivation pour proposer un traitement est d'empêcher l'évolution vers un carcinome épidermoïde.

La prise en charge des kératoses actiniques

L'augmentation permanente de l'incidence des KA demande une prise en charge multimodale.

I Revues générales

La description des cinq piliers de cette prise en charge en balaie bien tous les aspects [3] :

1. Auto-examen par le patient qui doit activement rechercher les lésions de type KA, particulièrement sur les zones exposées au soleil et dans la mesure de possible avec l'aide du conjoint ou d'une tierce personne.

2. Examen dermatologique à un rythme régulier déterminé par l'importance des lésions, l'âge du patient et ses éventuels antécédents de lésions cancéreuses cutanées.

3. Traitement orienté sur les lésions individuelles en cas de lésion isolée (ou en faible nombre). Un moyen simple aux suites prévisibles est si possible choisi. Il peut s'agir de cryothérapie, d'électrocoagulation (EC), de traitements médicamenteux (5-fluorouracile [5-FU], mébutate d'ingénol, imiquimod) ou physico-chimiques (photothérapie dynamique conventionnelle ou photothérapie dynamique en lumière du jour). Les techniques ablatives telles que le curetage ou la vaporisation par laser CO₂ sont plus rarement employées.

4. Traitement orienté sur les champs de multiples KA appelés également champs de cancérisation. Les moyens thérapeutiques utilisables sur ces surfaces sont les mêmes que ceux utilisés sur les lésions individuelles, cependant la photothérapie dynamique est la technique de référence.

5. Mise en place d'une photoprotection perannuelle par des écrans solaires à fort indice de protection et le port de vêtements couvrants. Les comportements doivent également être modifiés, excluant les expositions solaires entre 10 et 16 heures.

De la photothérapie dynamique conventionnelle à la photothérapie dynamique en lumière du jour

L'efficacité de la photothérapie dynamique conventionnelle utilisée depuis de nombreuses années a été démon-

trée par de multiples publications [4, 5]. Après les travaux de Wiegell *et al.*, une alternative à la photothérapie dynamique conventionnelle a été proposée *via* l'utilisation de la lumière visible et polychromatique du jour [6, 7].

Le principe de la photothérapie dynamique en lumière du jour et celui de la photothérapie dynamique conventionnelle sont identiques [8]. Le produit appliqué est toujours l'acide méthyl-aminolévulinique (MAL) qui est le précurseur de la protoporphyrine IX (PpIX). La PpIX est la molécule photosensibilisante, elle absorbe l'énergie de la lumière pour enclencher la réaction photochimique. Celle-ci conduit à des dommages tissulaires au niveau des cellules des lésions ciblées : KA fines et modérées, non hyperkératosiques, mais aussi carcinome basocellulaire superficiel et carcinome épidermoïde intraépidermique pour la photothérapie dynamique conventionnelle. Ce qui différencie la photothérapie dynamique conventionnelle de la photothérapie dynamique en lumière du jour, c'est la source d'illumination qui confère un net avantage à la photothérapie dynamique en lumière du jour tant en termes de confort pour le patient que de gain de temps pour le dermatologue.

Dans la photothérapie dynamique conventionnelle, le MAL est appliqué pendant 3 heures sous un pansement occlusif après mise à plat des lésions, ce qui représente une contrainte pour le praticien, d'autant plus que, sur le plan réglementaire, cet acte ne bénéficie pas d'une rémunération spécifique de la part de l'Assurance Maladie. L'étape suivante d'illumination est réalisée par une lampe émettant une lumière rouge de 630 nm. La dose est de 37 J/cm² et la durée d'exposition de 8 minutes. Les suites postopératoires sont simples, avec une régression de l'érythème et de l'inflammation dans les 5 à 7 jours et de très bons résultats esthétiques.

Cependant, la grande quantité de PpIX synthétisée lors de l'incubation dans les cellules pathologiques et le temps

d'illumination relativement court sont responsables d'une réaction photochimique très intense provoquant une douleur vive. La douleur est le principal effet secondaire et inconvénient de cette technique efficace, aussi bien sur les lésions isolées que sur de plus grandes surfaces (champs de cancérisation). Les lésions isolées et limitées se prêtent assez facilement à la maîtrise de la douleur par une anesthésie locale avec xylocaïne non adrénalinée. La prise en charge de la douleur lors du traitement des champs de cancérisation est très difficile et explique nombre de refus de patients de se soumettre à cette thérapie.

La photothérapie en lumière du jour fonctionne sur le même principe physicochimique que la photothérapie conventionnelle. La lumière du jour contient deux bandes lumineuses de 430 nm et 630 nm, pics d'absorption de PpIX. La terminologie "en lumière du jour" utilisée pour décrire cette modification de protocole laisse sous-entendre que le changement de la source est la principale innovation. Le changement fondamental est en fait l'activation continue de PpIX dès qu'elle commence à être synthétisée, soit 30 minutes après l'application du MAL, et ce pendant les 2 heures d'exposition à la lumière du jour. Cette photoactivation continue de petites quantités de PpIX explique que la douleur est très inférieure à celle de la photothérapie conventionnelle au cours de laquelle la photoactivation est plus massive après 3 heures d'incubation sous pansement occlusif et illumination de 8 minutes (**fig. 1**) [6].

Les indications de la photothérapie dynamique en lumière du jour sont les KA fines non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Les carcinomes basocellulaires superficiels et les carcinomes épidermoïdes intraépidermiques sont hors AMM en France.

L'évaluation du résultat thérapeutique est réalisée après 2 à 3 mois.

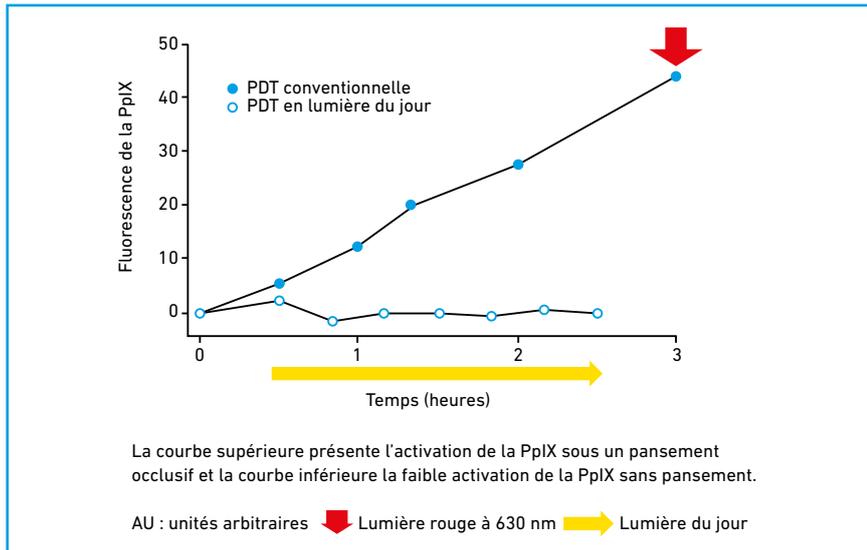


Fig. 1 : Évolution de la fluorescence de la PpIX dans la PDT conventionnelle et la PDT en lumière du jour (d'après [6]).

Aspect pratique au cabinet du dermatologue

1. Par qui et quand ?

La photothérapie dynamique en lumière du jour s'adresse aussi bien aux médecins qui ont déjà l'expérience et l'habitude de la photothérapie dynamique conventionnelle qu'à ceux qui ne l'ont jamais pratiquée. Aucun équipement technique particulier n'est nécessaire et la consultation est simplifiée par rapport à la photothérapie dynamique conventionnelle, ce qui rend ce traitement accessible à tous les dermatologues. Nous pouvons traiter les patients au sud du 45° parallèle (ligne de Bordeaux à Grenoble) toute l'année et au nord de cette ligne de mars à octobre, sous condition de bonne luminosité. Un temps nuageux n'est pas un obstacle si la séance ne risque pas d'être interrompue par la pluie...

2. Pour qui ?

En ce qui concerne le choix des patients, il est important de s'assurer de l'absence de dermatoses photosensibles ou de la prise en cours d'une médication pho-

tosensibilisante. Il est souhaitable de bien évaluer la capacité du patient, souvent âgé, à appliquer le protocole thérapeutique lui-même. En cas de doute, il ne faut pas hésiter à faire appel à son entourage ou même à une infirmière. Dans tous les cas, il faut fournir un mode d'emploi ainsi que le schéma des sites à traiter. Il est également possible, pour les premières séances, de faire venir les patients au cabinet un jour de beaux temps. L'essentiel est de s'assurer de la possibilité d'une exposition à la lumière pendant 2 heures, 30 minutes après l'application du MAL.

3. Comment ?

Comme nous l'avons mentionné auparavant, l'indication de MAL (Metvixia, Lab. Galderma) pour la photothérapie dynamique en lumière du jour est destinée aux KA fines non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu, de sévérité légère à modérée. Les KA davantage kératosiques peuvent être traitées après une préparation par curetage suivie de l'application de Metvixia au cabinet (**fig. 2**). On peut également prescrire une crème kératolytique avec 30 % d'urée ou d'acide salicy-



Fig. 2 : Préparation des lésions à la curette.

lique (entre 5 à 15 %) pendant les 7 jours qui précèdent la séance. Le traitement utilisé sur des KA plus épaisses permet une réduction de l'épaisseur des lésions 3 mois après une seule séance [9].

La séance de traitement commence par l'application de l'écran solaire d'indice 50 en SPF sans écrans minéraux sur les zones non protégées par les vêtements. Après 10 à 15 minutes, Metvixia est appliqué sur les lésions sélectionnées (**fig. 3**). Il est conseillé de déborder des lésions de 5-10 mm sur la peau saine. Trente minutes plus tard, le patient peut passer à l'exposition à la lumière du jour. Il n'est pas obligé de passer les 2 heures en plein soleil, il peut alterner les passages au soleil et à l'ombre modérée. Il peut s'agir d'ombre végétale ou d'un parasol, mais l'ombre des bâtiments ou des murs est à éviter. Un temps froid et venteux, avec une température inférieure à 10 °C, est également déconseillé en raison de la vasoconstriction cutanée et de l'apport d'oxygène insuffisant



Fig. 3 : Sélection des champs de traitement avant l'application de Metvixia.

Revue générale

POINTS FORTS

- Les kératoses actiniques sont des lésions fréquentes pouvant évoluer vers un carcinome épidermoïde.
- Cette fréquence s'explique par l'allongement de l'espérance de vie et l'arrivée dans le troisième âge des générations à antécédents de forte exposition solaire.
- Leur traitement doit être le moins contraignant possible et la guérison définitive n'existe pas.
- La photothérapie en lumière du jour est très efficace, bien tolérée, et peut être utilisée itérativement sur les lésions plus importantes ou les récidives.

dans la peau. Après la fin de la séance, le patient va rentrer chez lui et retirer le reste de Metvixia à l'aide d'un produit nettoyant doux. Pour la fin de la journée, on conseille au patient de rester chez lui. S'il doit sortir, les zones traitées devront être bien couvertes.

La réaction secondaire est, dans la majorité des cas, modérée sous forme d'un érythème, voire de légères croûtes (*fig. 4*). Selon son intensité, la réaction va prendre de 2 à 5 jours pour régresser. Nous avons observé que les meilleurs

résultats thérapeutiques ont été obtenus chez les patients ayant présenté les réactions les plus importantes. Dans notre expérience, nous avons noté que

la pénibilité pour le patient en termes de douleur a largement confirmé les conclusions des études cliniques : sur l'échelle analogique de la douleur exprimée, le niveau est 3 à 4 fois inférieur pour la photothérapie dynamique en lumière du jour par rapport à la photothérapie dynamique conventionnelle [10, 11].

Dans les suites du traitement, nous recommandons une toilette douce avec de l'eau micronisée et des crèmes apaisantes ainsi que l'utilisation d'une photoprotection lors des sorties. Le contrôle du résultat clinique est réalisé 3 mois après le traitement (*fig. 5*). En cas de régression incomplète ou de persistance de lésions, une nouvelle séance peut être proposée. Il est souhaitable de procéder à une biopsie des lésions ayant résisté à deux séances afin de dépister des lésions néoplasiques avancées.



Fig. 4 : Exemple de réaction érythémateuse à 24 heures.



Fig. 5 : Exemple de cas clinique. Patient de 77 ans. A : préparation du visage à la curette ; B : illumination ; C : réaction érythémateuse à 24 heures ; D : résultat après 3 mois.

Conclusion

La bonne efficacité et la bonne tolérance de la photothérapie dynamique en lumière du jour rapportées dans les études cliniques se vérifient dans la pratique quotidienne. La photothérapie dynamique en lumière du jour est une réelle innovation dans l'arsenal dermatologique pour la prise en charge des kératoses actiniques. Elle est facile à exécuter, efficace et très bien tolérée par les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Siegel JA, Korgavkar K, Weinstock MA. Current perspective on actinic keratosis: a review. *Br J Dermatol*, 2016. doi: 10.1111/bjd.14852. [Epub ahead of print]
 2. RÖWERT-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 Suppl 3:8-12.
 3. LEE AD, JORIZZO JL. Optimizing management of actinic keratosis and photodamaged skin: utilizing a stepwise approach. *Cutis*, 2009;84:169-175.
 4. MORTON CA, MCKENNA KE, RHODES LE et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol*, 2008;159:1245-1266.
 5. MORTON CA, SZEIMIES RM, SIDOROFF A et al. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications – actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:536-544.
 6. WIEGELL SR, HAEDERSDAL M, PHILIPSEN PA et al. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol*, 2008;158:740-746.
 7. WIEGELL SR, WULF HC, SZEIMIES RM et al. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy

in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:673-679.
 8. KENNEDY JC, POTTIER RH, PROSS DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B*, 1990;6:143-148.
 9. WIEGELL SR, FABRICIUS S, GNIADIECKA M et al. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study. *Br J Dermatol*, 2012;166:1327-1332.
 10. RUBEL DM, SPELMAN L, MURRELL DF et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2014;171:1164-1171.
 11. FITZMAURICE S, EISEN DB. Daylight Photodynamic Therapy: What is Known and What is Yet to be Determined. *Dermatol Surg*, 2016;42:286-295.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: animation de séminaires de formation pour le compte du laboratoire Galderma.



réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Bulletin d'abonnement

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



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 Revues générales

Les biomédicaments dans la dermatite atopique

RÉSUMÉ : La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire chronique qui touche de plus en plus d'adultes. Son impact sur la qualité de vie du patient et de son entourage est parfois majeur. Les traitements topiques sont souvent en échec dans la DA modérée à sévère de l'adulte et d'autres solutions thérapeutiques doivent alors être proposées.

Parmi les traitements systémiques, seule la ciclosporine dispose d'une AMM dans cette indication, mais son utilisation au long cours est limitée par sa toxicité, notamment rénale.

Plusieurs biomédicaments sont ainsi en cours de développement dans la DA afin de répondre à un besoin de traitements davantage ciblés sur les mécanismes physiopathologiques de la maladie et moins pourvoyeurs d'effets indésirables. Le dupilumab, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur des interleukines (IL) 4 et 13, a donné des résultats prometteurs dans des essais de phase III menés chez des patients adultes atteints de DA modérée à sévère.

D'autres molécules ciblant les voies immunes activées au cours de la DA sont également en cours de développement. L'arrivée sur le marché du dupilumab et des autres biomédicaments ne manquera pas de répondre à un besoin thérapeutique pressant en cas de DA réfractaire aux traitements conventionnels.



D. STAUMONT-SALLÉ
Service de Dermatologie,
Hôpital Claude Huriez,
CHRU de LILLE.
Université Lille 2, Inserm U1011,
Institut Pasteur de LILLE.

La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire fréquente, qui affecte 10 à 20 % de la population dans les pays occidentaux. Même si cette affection débute classiquement dans la 1^{re} année de vie pour s'améliorer, voire disparaître, avant l'adolescence, 3 à 5 % des adultes (jusqu'à 10 % selon de récentes estimations) en sont affectés [1]. Chez l'adulte en particulier, et dans les cas les plus sévères, il n'est pas rare de se trouver en situation d'échec avec les traitements topiques actuels (émollients, dermocorticoïdes et tacrolimus). La prescription de traitements systémiques peut alors être envisagée, mais leur mode d'action n'est pas spécifique de l'affection et leur utilisation non dénuée d'effets indésirables. La photothérapie est souvent efficace, mais sa prescription est limitée par le risque carcinologique cutané.

Parmi les traitements immunosuppresseurs disponibles, seule la ciclosporine a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la DA, mais sa prescription est classiquement limitée à 2 ans en raison de sa néphrotoxicité potentielle. Son utilisation nécessite une surveillance très régulière de la fonction rénale et de la tension artérielle. En outre, l'arrêt de la ciclosporine, même après une prescription prolongée à la plus petite dose efficace, se solde assez régulièrement par une reprise évolutive plus ou moins rapide de la pathologie.

Les autres immunosuppresseurs, tels que le méthotrexate, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil, peuvent donner des résultats intéressants en pratique mais le niveau de preuve de leur efficacité reste faible. La révolution thérapeutique que nous avons connue avec l'arrivée des biomédicaments dans le

psoriasis nous incite à porter notre espoir dans le développement des biomédicaments dans la DA modérée et sévère, en particulier de l'adulte. Le recours à des thérapies davantage ciblées sur la physiopathologie offre, en effet, l'avantage de combiner une plus grande efficacité thérapeutique à une meilleure tolérance.

Rappels sur la physiopathologie de la DA

La physiopathologie de la DA est complexe et implique des facteurs

génétiques, environnementaux et immunologiques contribuant à une altération de la barrière cutanée [2]. Un rappel rapide de la dysrégulation de la réponse immune caractéristique de la DA permet de présenter les cibles qui ont été sélectionnées pour développer des biomédicaments dans la DA (fig. 1).

La DA est caractérisée par une infiltration de la peau par des lymphocytes T (LT) et des cellules dendritiques (CD) présentatrices d'antigènes. La polarisation des LT s'oriente en faveur d'une polarisation Th2 et Th22 dans la DA, à l'origine d'une

production excessive de cytokines de profil Th2 (IL4, 5, 13 et 31) et Th22 (IL22). Les voies TNF et Th17 sont également activées dans la physiopathologie de la DA, mais à un moindre degré que dans le psoriasis.

L'IL4 et l'IL13 favorisent la synthèse d'immunoglobulines E (IgE) qui vont pouvoir reconnaître des allergènes de l'environnement et favoriser leur présentation aux LT *via* les CD exprimant les récepteurs de l'IgE. L'IL4 et l'IL13 entretiennent également les altérations de la barrière cutanée en diminuant la

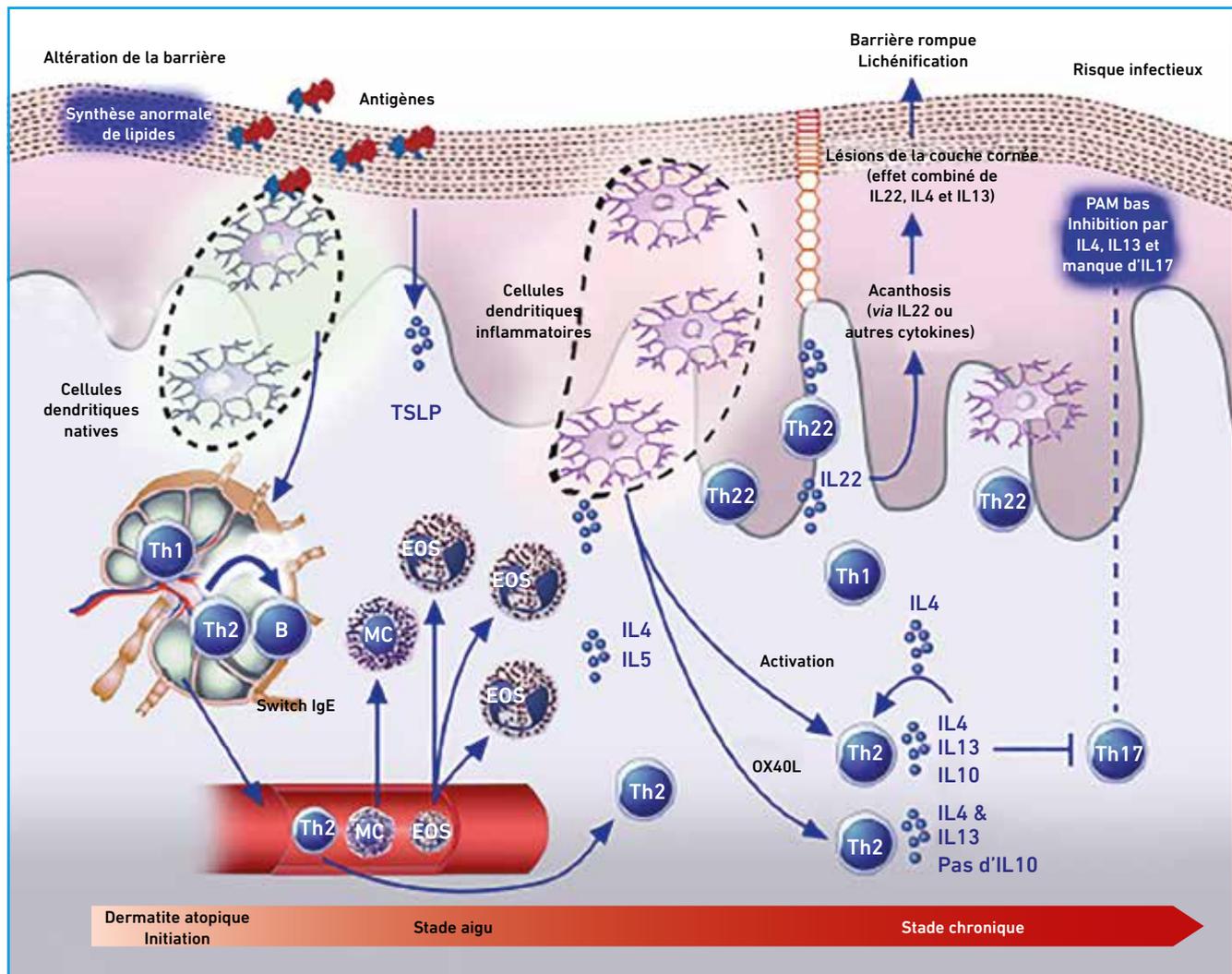


Fig. 1 : Physiopathologie de la DA et principales cibles des biomédicaments en cours de développement dans la DA. IL: interleukine; TSLP: Thymic Stromal Lymphopietin; PAM: peptides antimicrobiens (d'après [2]).

Revue générale

synthèse de peptides antimicrobiens, la production de lipides et l'expression de gènes codant pour des protéines structurales de la barrière cutanée comme la filaggrine.

L'IL5 favorise le recrutement des éosinophiles, qui participent à leur tour à l'activation des CD et amplifient ainsi la polarisation Th2.

La production d'IL31 est augmentée par la présence du staphylocoque doré et contribue au prurit en activant des récepteurs exprimés par les fibres nerveuses sensibles cutanées.

L'IL22 contribue également aux altérations de la barrière cutanée en aggravant le déficit en filaggrine.

Les kératinocytes ont des propriétés pro-inflammatoires dans la DA ; ils produisent de grandes quantités de TSLP (*Thymic stromal lymphopoietin*), cytokine capable d'initier et d'entretenir la réponse inflammatoire en stimulant les CD. La production de TSLP est elle-même amplifiée par les cytokines de profil Th2.

Les biomédicaments actuellement disponibles dans d'autres indications sont décevants dans la DA

À l'heure actuelle, aucun biomédicament ne dispose d'une AMM dans la DA. Les biomédicaments développés pour d'autres maladies inflammatoires sont globalement décevants dans la dermatite atopique.

1. Thérapie ciblant le lymphocyte B : rituximab (Ac anti-CD20)

L'analyse de quelques petites séries ou *case reports* publiés dans la littérature fournit des résultats contradictoires concernant l'efficacité du rituximab dans la DA [3]. Il s'agit d'un traitement lourd altérant profondément et

durablement le compartiment lymphocytaire B et dont la prescription est rarement justifiée dans la DA. Il en est de même pour le tocilizumab (anticorps [Ac] monoclonal anti-IL6), indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, qui a été responsable d'infections bactériennes sévères chez des patients atteints de DA [4].

2. Thérapie ciblant l'IgE : omalizumab (anti-IgE)

Les résultats obtenus avec l'omalizumab dans la DA sont globalement décevants [5]. Des aggravations de la DA ont été rapportées. L'omalizumab semble être davantage efficace en cas de DA associée à un asthme.

3. Thérapie ciblant l'IL5

Le mepolizumab est un Ac monoclonal humanisé dirigé contre l'IL5, qui a montré son efficacité dans l'asthme sévère avec éosinophilie. Bien qu'il réduise significativement le nombre d'éosinophiles circulants et cutanés chez les malades atteints de DA, le mepolizumab se révèle peu efficace sur le plan clinique dans cette pathologie [6].

4. Thérapie ciblant le TNF

L'infliximab a été prescrit chez 9 adultes dans le cadre d'une étude pilote [7].

Une amélioration clinique a été observée pour la majorité des malades traités, mais avec une réponse thérapeutique trop courte pour conclure à une efficacité des anti-TNF.

5. Thérapies ciblant la voie Th17

L'efficacité de l'ustékinumab (Ac monoclonal anti-IL12/IL23 p40) a été rapportée dans une étude de phase II (16 patients traités par ustékinumab *versus* 17 sous placebo) [8]. Les résultats d'une étude de phase II incluant un plus grand nombre de patients (en cours, clinicaltrials.gov) seront nécessaires pour confirmer l'intérêt de cette molécule dans cette pathologie. Le sécukinumab, Ac monoclonal anti-IL17, est actuellement évalué dans la DA dans un essai clinique de phase II (clinicaltrials.gov).

Des biomédicaments ciblant les mécanismes physiopathologiques de la DA sont en cours de développement

Ces molécules sont évaluées principalement chez l'adulte atteint de DA modérée à sévère (**tableau 1**). Plusieurs d'entre elles ont également été évaluées dans l'asthme, dont la physiopathologie est proche de celle de la DA.

Cible	Molécule (s)	Phase de développement
Anti-IL4R et IL13R	Dupilumab (REGN668/SAR231893) Regeneron/Sanofi	Phase III
Anti-IL13	Lebrikizumab (TNX650) Roche Tralokinumab (CAT354) AstraZeneca/Leo	Phase II
Anti-IL31R	Nemolizumab (CIM331) Chugai/Galderma BMS-981164 Bristol-Myers-Squibb	Phase II
Anti-TSLP	AMG157/MDI9920 Amgen/MedImmune MK-8226 Merck	Phase I
Anti-IL22	ILV-094 Université Rockefeller	Phase II
Anti-IgE	Ligelizumab (QGE031) Novartis MEDI4212 MedImmune	Phase I

Tableau 1 : Principaux biomédicaments en cours de développement dans la DA. IL : interleukine ; R : récepteur, TSLP : *Thymic Stromal Lymphopoietin* ; IgE : immunoglobuline E.

1. Thérapies anti-IL4

Plusieurs inhibiteurs de l'IL4 et de ses voies de signalisation sont en cours de développement dans l'asthme et dans la DA. Le dupilumab (REGN668/SAR231893, Regeneron/Sanofi) est un Ac monoclonal dirigé contre la sous-unité α commune aux récepteurs de l'IL4 et de l'IL13. Cette molécule a fait la preuve de son efficacité dans la DA de l'adulte dans deux études indépendantes multicentriques de phase III (SOLO 1 et SOLO 2) [9] dans lesquelles ont été inclus 1 379 patients (671 dans SOLO 1 et 708 dans SOLO 2) présentant une DA modérée à sévère non contrôlée par les traitements topiques. Les patients ont été randomisés pour recevoir une injection sous-cutanée de 300 mg de dupilumab ou de placebo, une fois par semaine ou tous les 15 jours en alternance avec le placebo, pendant 16 semaines.

Dans l'étude SOLO 1, 38 % des patients ayant reçu une injection hebdomadaire et 37 % de ceux ayant reçu une injection

quotidienne (respectivement 36 % et 36 % dans SOLO 2) ont atteint un score IGA (*Investigator's global assessment*) de 0 ou 1 ("blanchi" ou quasiment "blanchi") et une diminution de ce score d'au moins 2 points à 16 semaines par rapport au score de départ. Dans les deux études, une amélioration d'au moins 75 % du score EASI (*Eczema area and severity index*, EASI75) était observée chez 40 à 50 % des patients sous dupilumab quelle que soit la posologie ($p < 0,001$ par rapport au placebo) (**fig. 2**). Une réduction d'au moins 3 points sur l'échelle d'évaluation du prurit était obtenue à 16 semaines ($p < 0,001$ pour les deux schémas d'administration). Le profil de sécurité était rassurant, l'incidence d'effets indésirables dans le groupe dupilumab étant comparable à celle du groupe placebo. Sont actuellement en cours d'évaluation l'efficacité et la tolérance à long terme du dupilumab chez l'adulte, l'efficacité du dupilumab chez des patients en échec de ciclosporine ou présentant une contre-indication à la ciclosporine,

et l'efficacité et le profil de tolérance du dupilumab chez l'enfant atteint de DA âgé de 6 à 18 ans.

2. Thérapies anti-IL13

Ces deux Ac monoclonaux ciblant l'IL13 (lebrikizumab/TNX650, Roche et tralokinumab/CAT354, AstraZeneca/Leo) ont fait la preuve de leur efficacité dans l'asthme sévère. Ils sont en cours d'évaluation dans la DA dans des essais cliniques de phase II et des études de phase III sont prévues courant 2017 (clinicaltrials.gov).

3. Thérapies anti-IL31

Deux Ac anti-IL31 sont en cours de développement: BMS-981164 (Bristol-Myers-Squibb) et le nemolizumab (CIM331, Chugai/Galderma). L'efficacité du nemolizumab a récemment été rapportée dans le prurit de la DA dans un 1^{er} essai de phase I [10]. Les résultats d'une étude de phase II ont été présentés lors du congrès de l'*European Society*

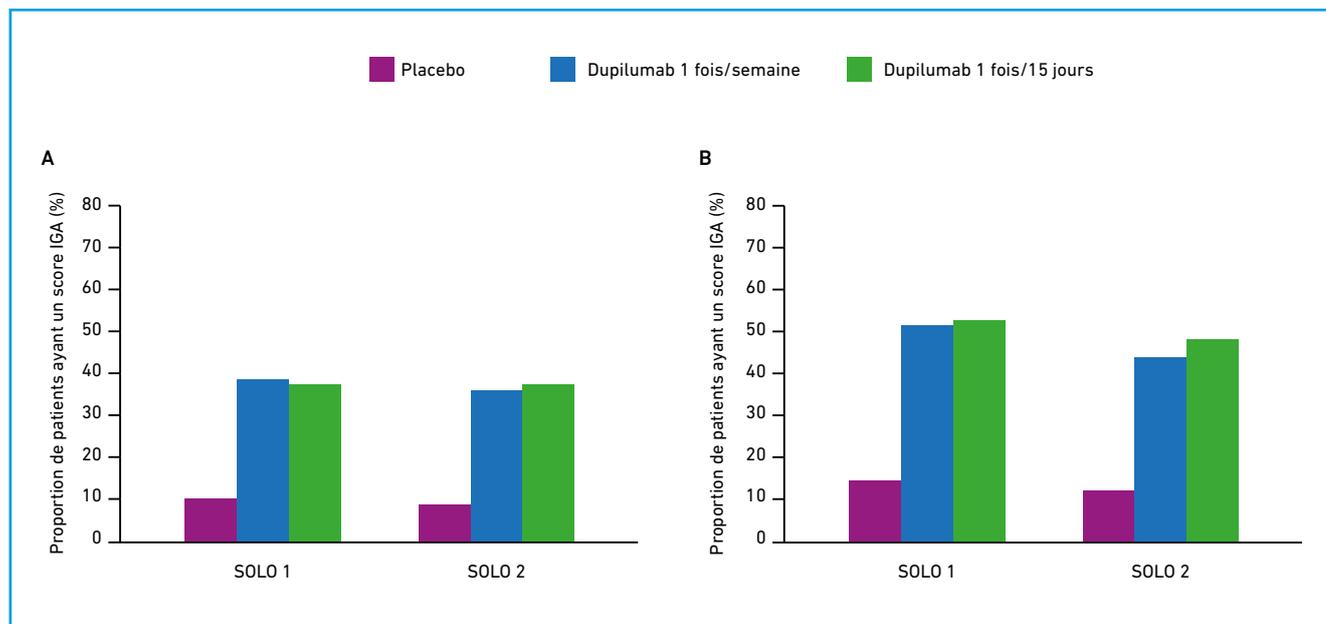


Fig. 2 : Résultats des études de phase III (SOLO 1, 671 patients inclus, et SOLO 2, 708 patients inclus) ayant évalué l'efficacité du dupilumab dans la DA modérée et sévère de l'adulte résistant aux traitements topiques. Patients ayant reçu par voie sous-cutanée dupilumab 300 mg ou placebo 1 fois/semaine ou dupilumab 300 mg 1 fois tous les 15 jours en alternance avec un placebo. **A :** critère d'évaluation principal à 16 semaines : proportion de patients ayant un score IGA (*Investigator's global assessment*) égal à 0 ou 1 ("blanchiment" complet ou quasi complet) et une réduction d'au moins 2 points par rapport au score IGA de départ. **B :** critère d'évaluation secondaire à 16 semaines : proportion de patients ayant atteint l'EASI75 (=75 % d'amélioration du score EASI [*Eczema area and severity index*]) (d'après [9]).

Revue générale

POINTS FORTS

- Il existe un réel besoin thérapeutique dans la DA, en particulier la DA modérée à sévère de l'adulte résistant aux traitements topiques.
- Plusieurs biomédicaments ciblant les mécanismes physiopathologiques de la DA sont en cours de développement.
- Le dupilumab, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL4 et de l'IL13, a démontré son efficacité et sa bonne tolérance dans des essais cliniques de phase III.
- D'autres biomédicaments ciblant les voies Th2 (IL13, IL31, TSLP) et Th22 (IL22) sont également en cours d'évaluation.
- L'enjeu sera de bien identifier les patients éligibles à ces nouvelles molécules (y compris les enfants dans un second temps) et de positionner l'indication de ces traitements par rapport aux autres moyens thérapeutiques disponibles (en particulier la ciclosporine).

for *Dermatological Research* (ESDR) en septembre 2016 [11].

Des patients adultes atteints de DA modérée à sévère réfractaire aux traitements topiques ont reçu pendant 12 semaines un traitement par voie sous-cutanée par placebo (n = 46) ou nemolizumab (4 posologies comparées : 0,1 mg/kg [n = 46], 0,5 mg/kg [n = 45], 2 mg/kg [n = 47] toutes les 4 semaines ou 2 mg/kg toutes les 8 semaines). Tous les critères d'évaluation étaient significativement réduits à la semaine 12 dans le groupe nemolizumab : réduction du prurit chez 60 % des patients ; EASI50 obtenu pour 50 % des patients pour les posologies 0,5 mg/kg toutes les 4 semaines et 2 mg/kg toutes les 8 semaines ; diminution du score IGA d'au moins 2 points pour 20 % des patients. Le profil de tolérance était rassurant (œdèmes périphériques rapportés).

4. Thérapies anti-TSLP

Deux Ac dirigés contre la TSLP sont en cours de développement : AMG157/MDI9920 (Amgen/MedImmune) et MK-8226 (Merck). L'efficacité de la molécule AMG157/MDI9920 a été montrée

dans l'asthme allergique modéré. Son intérêt dans la DA est en cours d'évaluation dans un essai de phase I conduit chez des sujets sains et des patients porteurs d'une DA modérée à sévère (clinicaltrials.gov).

5. Thérapie anti-IL22

L'Ac monoclonal anti-IL22 (ILV-094, Université Rockefeller) est en cours d'essai clinique de phase II dans la DA (clinicaltrials.gov).

6. Thérapies anti-IgE

D'autres Ac monoclonaux avec une affinité pour l'IgE supérieure à celle de l'omalizumab sont en cours d'évaluation dans la DA, tels que l'anti-IgE MEDI4212 (MedImmune) [12] et le ligelizumab (QGE031, Novartis) (clinicaltrials.gov).

D'autres approches "biologiques" sont en cours de réflexion

D'autres approches que les biomédicaments sont à un stade plus précoce d'évaluation dans la DA : immuno-thé-

rapie par les vaccins (variole, grippe, fièvre jaune...), injection de cellules souches mésenchymateuses autologues, transplants de microbiome autologue.

Conclusion

Compte tenu de la prévalence élevée de la DA, de son retentissement important sur la qualité de vie et des difficultés thérapeutiques rencontrées dans les cas les plus sévères, l'arrivée sur le marché des biomédicaments est très attendue dans cette indication. La première molécule à recevoir l'AMM dans la DA devrait être le dupilumab. Les résultats des essais cliniques de phase III avec cette molécule ciblant l'IL4 et l'IL13 sont très prometteurs, même s'il n'est pas encore possible de prédire la même révolution que nous avons connue dans la prise en charge du psoriasis.

Les progrès dans la connaissance de la physiopathologie de la DA vont également permettre le développement d'autres biomédicaments, mais aussi de petites molécules dont l'action ciblée ne manquera pas de venir renforcer l'arsenal thérapeutique encore bien insuffisant dans cette pathologie. L'enjeu sera de bien identifier les patients éligibles à ces nouvelles molécules (y compris chez l'enfant dans un second temps), de prédire – si possible à l'aide de biomarqueurs – les patients répondeurs, de positionner l'indication de ces traitements par rapport aux autres moyens thérapeutiques disponibles (en particulier la ciclosporine) et, bien sûr, de prendre en compte l'impact médico-économique de la prescription d'une molécule *a priori* coûteuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. WEIDINGER S, NOVAK N. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2016;387:1109-1122.
2. GUTTMAN-YASSKY E, NOGRALES K, KRUEGER JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis--Part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:1110-1118.

3. SIMON D, HÖSLI S, KOSTYLINA G *et al.* Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;121:122-128.
4. NAVARINI AA, FRENCH LE, HOFBAUER GF. Interrupting IL-6-receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128:1128-1130.
5. WANG HH, LI YC, HUANG YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2016; 138:1719-1722.e1.
6. OLDHOFF JM, DARSOW U, WERFEL T *et al.* Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*, 2005;60:693-696.
7. JACOBI A, ANTONI C, MANGER B *et al.* Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2005;52:522-526.
8. KHATTRI S, BRUNNER PM, GARCET S *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 2016. doi: 10.1111/exd.13112. [Epub ahead of print].
9. SIMPSON EL, BIEBER T, GUTTMAN-YASSKY E *et al.* SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2016;375:2335-2348.
10. NEMOTO O, FURUE M, NAKAGAWA H *et al.* The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*, 2016;174:296-304.
11. KABASHIMA K, FURUE M, HANI J *et al.* Humanized anti-interleukin-31 receptor A antibody nemolizumab (CIM331) suppresses pruritus and improves eczema in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. Poster 5. 46th Annual ESDR Meeting, Munich, Germany, 7-10 september 2016.
12. SHELDON E, SCHWICKART M, LI J *et al.* Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of MEDI4212, an Anti-IgE Monoclonal Antibody, in Subjects with Atopy: A Phase I Study. *Adv Ther*, 2016;33:225-251.

L'auteure déclare une collaboration en tant que consultante avec les laboratoires Janssen, Novartis et Sanofi et une participation en tant qu'investigateur principal local pour les études SOLO-2, SOLO CONTINUE et OLE (REGENERON) concernant le dupilumab.

I Revues générales

La dermatomyosite juvénile dans tous ses états

RÉSUMÉ : La dermatomyosite de l'enfant (DMJ) nécessite une prise en charge multidisciplinaire dans un centre spécialisé. Les nouveautés dans la prise en charge initiale de la DMJ sont l'apport de l'IRM musculaire (systématique au bilan initial), qui permet souvent de surseoir à la biopsie musculaire, et la nécessité d'une évaluation initiale fine, pneumologique et cardiologique.

Le traitement de première ligne est la corticothérapie générale associée d'emblée au méthotrexate, avec décroissance progressive de la corticothérapie générale et maintien du méthotrexate jusqu'à 1 an après l'arrêt de la corticothérapie générale.

Les immunoglobulines intraveineuses sont particulièrement intéressantes dans les formes résistantes, en particulier en cas de prépondérance des signes cutanés. Une prise en charge kinésithérapeutique adaptée est fondamentale. Environ 40 % des enfants guériront sans rechuter.



**J.-D. BOUAZIZ, M. JACHIEZ,
M. RYBOJAD**

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La révolution 2016 dans la dermatomyosite juvénile (DMJ) est une étude publiée dans le *Lancet* montrant une supériorité très nette à associer d'emblée le méthotrexate à la corticothérapie générale pour le traitement initial [1]. L'association au méthotrexate permet de guérir plus vite les enfants avec des doses inférieures de corticoïdes et un taux de rechute moins élevé. Un groupe d'experts européens constitué de 19 rhumato-pédiatres et de 2 kinésithérapeutes a récemment émis des recommandations sur la prise en charge de la DMJ [2]. Celles-ci étaient acceptées lorsque plus de 80 % des experts étaient d'accord. Nous nous proposons d'en résumer les points les plus importants.

■ Contexte général

La DMJ a une incidence de 2 à 4 cas/million et est considérée comme une vasculopathie touchant la peau et les muscles. 30 à 50 % des enfants guérissent sous

traitement dans un délai de 2 à 3 ans avec un faible taux de mortalité (< 4 %). Cependant, plus de la moitié des enfants risquent d'avoir une forme chronique ou polycyclique (poussées entrecoupées de rémissions) de leur maladie. Sur le plan physiopathologique, on sait maintenant que la dermatomyosite est caractérisée par une signature interféron de type 1 (interféron α).

■ Diagnostic

Aux classiques critères de Bohan et Peter établis en 1975 (*rash* héliotrope, déficit musculaire proximal, élévation des enzymes musculaires, syndrome myogène à l'électromyogramme, biopsie musculaire), il faudra rajouter dans les futurs critères diagnostiques les anomalies de l'IRM et la valeur des signes cutanés et capillaroscopiques. En effet, l'IRM musculaire faite en séquence T2 avec saturation de graisse ou STIR montre des hypersignaux qui peuvent aider au diagnostic initial ou en cas de

suspicion de rechute musculaire. L'IRM musculaire est donc systématiquement proposée au bilan initial. Par ailleurs, la persistance des papules de Gottron ou des anomalies capillaroscopiques à 6 mois de traitement est un facteur de mauvais pronostic [3].

En 2017, la biopsie musculaire et l'électromyogramme (EMG) ne sont préconisés qu'en cas de doute diagnostique ou d'atypies cliniques (en particulier, absence de signes cutanés typiques). Au bilan initial, les enfants doivent systématiquement avoir des épreuves fonctionnelles respiratoires (8 % de pneumopathie interstitielle dans la DMJ [4]) comportant la mesure du coefficient de diffusion du CO. La radiographie thoracique est faite d'emblée et la tomодensitométrie (TDM) du thorax en coupes fines ne sera réalisée que s'il existe des anomalies radiologiques ou aux épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR).

Les DMJ peuvent également avoir une atteinte myocardique peu ou pas symptomatique justifiant un ECG et une échographie cardiaque (vasculopathie myocardique) systématiques. Les calcinose sous-cutanées sont fréquentes chez l'enfant et surviennent en moyenne après 2,9 ans d'évolution [5]. L'évaluation d'une calcinose au diagnostic devra être faite par la palpation manuelle complétée si besoin par des radiographies standard des zones atteintes. Une attention toute particulière devra être accordée au dépistage des troubles de la déglutition parfois peu symptomatiques.

Le panel d'experts recommande également les examens biologiques suivants :

- enzymes musculaires : CPK, LDH, ASAT (faire les trois car les CPK sont parfois normales) ;
- anticorps spécifiques des myosites : anti-TIF1-γ (possiblement associés chez l'enfant à une atteinte cutanée plus sévère), anti-NXP2 (associés à un risque accru de calcinose), anti-SRP (myosites

nécrosantes), anti-MDA5 (ulcérations cutanées, atteinte palmaire, formes peu myopathiques, atteinte articulaire, risque de pneumopathie interstitielle parfois sévère) ;

- anticorps associés aux myosites en cas de suspicion de connectivite de chevauchement : anti-PM-Scl (sclérodémie systémique), anti-U1-RNP (syndrome de Sharp), anti-SSA/SSB (syndrome de Gougerot-Sjögren), anti-Sm (lupus érythémateux systémique).

Traitement

Les experts ont émis les recommandations consensuelles suivantes concernant le traitement de la DMJ :

- Photoprotection adéquate, supplémentation vitamino-calcique.

- Programme de rééducation kinésithérapique associé au traitement médical.

- En l'absence de signes de gravité, le traitement de 1^{re} intention est l'association de corticoïdes en prise quotidienne par voie systémique et de méthotrexate en prise hebdomadaire.

- La diminution de la corticothérapie générale doit débuter dès l'amélioration des signes cliniques mais il est difficile de proposer un schéma de décroissance standardisé.

- Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont un bon complément de traitement dans les formes résistantes, en particulier cutanées.

- Une atteinte cutanée persistante reflète une maladie non contrôlée et nécessite

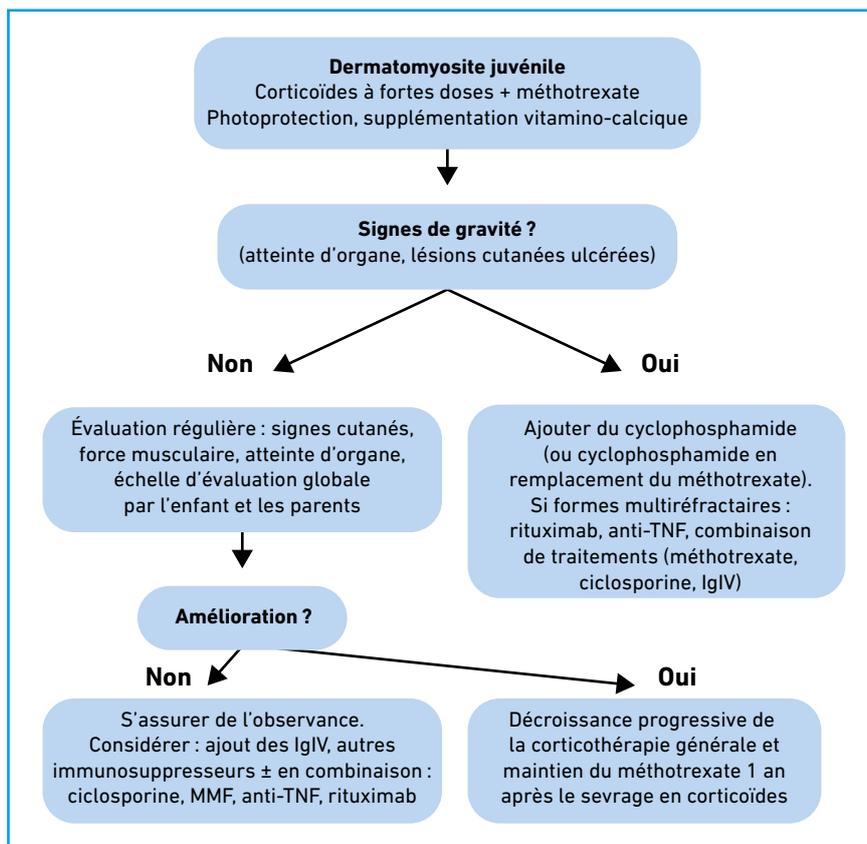


Fig. 1 : Algorithme de prise en charge de la dermatomyosite juvénile (d'après [2]).

I Revues générales

POINTS FORTS

- Le traitement de la dermatomyosite juvénile repose sur les corticoïdes (3 bolus de 15-30 mg/kg puis 1 à 2 mg/kg de prednisone) associés à 15-20 mg/m² de méthotrexate sous-cutané par semaine.
- Les traitements des formes résistantes devront faire envisager les immunoglobulines intraveineuses, le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide ou le rituximab en fonction de la gravité.
- La valeur pronostique des nouveaux anticorps spécifiques des myosites (TIF1- γ , NXP2, MDA5) nécessitera de plus grandes cohortes de validation chez l'enfant.

une augmentation du traitement immunosuppresseur systémique. Les corticoïdes topiques ou le tacrolimus topique peuvent être utilisés en appoint sur les lésions cutanées.

- Les patients intolérants au méthotrexate peuvent avoir de la ciclosporine ou du mycophénolate mofétil (MMF).

- Les patients ayant une atteinte sévère (atteinte d'organe dont cœur ou poumon, atteinte cutanée ulcérée) peuvent avoir du cyclophosphamide en plus du méthotrexate et des corticoïdes.

- Le rituximab peut être considéré dans des formes très résistantes mais son efficacité peut prendre plus de 6 mois.

- L'adalimumab ou l'infliximab sont parfois utilisés dans les formes résistantes.

- Il est licite d'arrêter l'immunosuppresseur (méthotrexate, ciclosporine, myco-

phénolate mofétil) 1 an après le sevrage en corticoïdes.

- Il n'y pas de traitement consensuel des calcinose mais un traitement agressif d'emblée pourrait permettre d'en diminuer la fréquence. Une fois apparues, les options thérapeutiques des calcinose sont les suivantes : biphosphonates (pamidronate, alendronate), infliximab, abatacept, diltiazem, probénécide, IgIV, corticoïdes intralésionnels, chirurgie.

L'algorithme de prise en charge thérapeutique est indiqué dans la **figure 1**.

Conclusion

La dermatomyosite de l'enfant doit être prise en charge vite, traitée par une bithérapie immunosuppressive d'emblée avec une réévaluation à 3 mois. Une maladie non contrôlée à 3 mois devra faire envisager une intensification thérapeutique (immunoglobulines intra-

veineuses notamment) pour éviter les séquelles cutanées ou musculaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. RUPERTO N, PISTORIO A, OLIVEIRA S *et al*. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet*, 2016;387:671-678.
2. ENDERS FB, BADER-MEUNIER B, BAILDAM E *et al*. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*, 2017;76:329-340.
3. STRINGER E, SINGH-GREWAL D, FELDMAN BM. Predicting the course of juvenile dermatomyositis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum*, 2008;58:3585-3592.
4. PRESTRIDGE A, MORGAN G, FERGUSON L *et al*. Pulmonary function tests in idiopathic inflammatory myopathy: association with clinical parameters in children. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013;65:1424-1431.
5. BALIN SJ, WETTER DA, ANDERSEN LK *et al*. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: the Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996-2009. *Arch Dermatol*, 2012;148:455-462.

J.-D. Bouaziz a déclaré les conflits d'intérêts suivants: Novartis (orateur, avis d'expert), Janssen et Abbvie (invitation à des congrès). Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Revue générale

Angioœdèmes bradykiniques

RÉSUMÉ : L'angioœdème (AO) est une entité multiple et protéiforme, non rare, dont la nosographie et la nosologie sont plus complexes que ce qui a été enseigné jusqu'alors. Cela aura une importance pour optimiser, à l'avenir, la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients souffrant d'AO au-delà des classiques déficits en C1Inh (inhibiteur de la C1 estérase) et des AO iatrogènes survenant sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

La cause moléculaire responsable de l'AO dans certaines familles n'est pas encore identifiée. L'exploration des mécanismes physiopathologiques qui unissent parfois angioœdèmes bradykiniques (AOBK) et AO histaminiques permettront sans aucun doute de revoir profondément la nosologie et la prise en charge des patients souffrant d'AO aujourd'hui inclassés.

L'affirmation de la responsabilité de la bradykinine (BK) pour le diagnostic biologique étiologique d'un AO reste le plus grand défi en pratique clinique. La prise en charge thérapeutique repose aujourd'hui sur les concentrés de C1Inh et l'icatibant. Elle va progresser avec la mise à disposition prochaine de traitements sous-cutanés ou oraux. Cela améliorera sans aucun doute la qualité de vie des patients souffrant d'AOBK.



L. MARTIN
Service de Dermatologie, CHU, ANGERS.

L'angioœdème (AO) est un gonflement sous-cutané ou sous-muqueux, segmentaire, transitoire et récidivant. Les localisations sous-cutanées les plus communes (mains, pieds et organes génitaux externes) n'ont pas de caractère de gravité. *À contrario*, les localisations au visage (*fig. 1*) et sous-muqueuses, en particulier linguales ou pharyngo-laryngées, peuvent engager le pronostic vital par asphyxie. Les localisations intestinales, responsables de douleurs abdominales vives, sont parfois difficilement rattachées à un AO car peu spécifiques.

L'AO est un **syndrome** aux causes multiples. On oppose classiquement les AO liés à une activation mastocytaire (associés à une histaminolibération et survenant typiquement dans le cadre d'une urticaire aiguë ou chronique) aux AO bradykiniques médiés par la bradykinine (AOBK). Mais il est souvent difficile cliniquement d'affirmer la nature histaminique ou bradykinique



Fig. 1.

d'un AO. En effet, il n'existe pas à ce jour de dosage sanguin permettant d'affirmer en routine la nature bradykinique d'un AO. La kininoformation peut être indirectement appréciée par la démonstration du clivage du kininogène de haut poids moléculaire (HMWK) dans le plasma [1]. En pratique clinique, la

I Revues générales

réponse aux thérapeutiques utilisées en poussée est utile pour effectuer un premier “tri” : les AOBK ne répondent pas aux antihistaminiques, à l’adrénaline ou à la corticothérapie générale [2].

Les connaissances sur la physiopathologie des AO ont récemment progressé. Elles permettront certainement une nouvelle nosologie des AO, opposant de façon moins caricaturale les AOBK et les autres [2]. Cependant, de nombreuses questions demeurent.

Physiopathologie des angiœdèmes bradykiniques

La connaissance du métabolisme de la bradykinine (BK) permet de comprendre la physiopathologie des AOBK et leur prise en charge thérapeutique [3, 4]. La BK participe en physiologie au contrôle de la pression artérielle. Lorsqu’elle est en excès (par excès de production ou défaut d’élimination), elle entraîne une vasodilatation et une fuite de plasma dans les tissus. La BK est un produit de dégradation du HMWK. Cette dégradation est contrôlée par le facteur XIIa, la kallikréine et le C1Inhibiteur (C1Inh). La BK se fixe sur deux récepteurs (B2 et B1). Elle est inactivée par plusieurs kinases : l’aminopeptidase P (APP), la carboxypeptidase N (CPN), l’enzyme de conversion de l’angiotensine (ECA) et la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Ces deux dernières enzymes sont la cible des IEC (inhibiteurs de l’enzyme de conversion) et des gliptines, ce qui explique la survenue d’AO iatrogènes par accumulation de BK chez certains patients [5].

Les principales avancées physiopathologiques récentes en matière d’AOBK concernent les connections entre accumulation de BK et activation mastocytaire. Les équipes de Renné et Maas ont ainsi montré les relations intimes entre production de BK et activation mastocytaire [3, 6]. Elles questionnent utilement la classique opposition frontale entre AOBK et AO histaminiques qui ne s’accorde pas toujours avec la réalité clinique... [2].

Angiœdème héréditaire par déficit en C1Inh

L’angiœdème par déficit héréditaire en C1Inh (C1Inh-AOH) est le prototype des AOBK [7]. Il est associé à un déficit fonctionnel de la serpine C1Inh, codée par le gène *SERPING1*. Plusieurs centaines de mutations ont été identifiées. C1Inh-AOH est une affection autosomique dominante de pénétrance et d’expressivité variables. Sa prévalence est de l’ordre de 1/50 000. Les premières manifestations angiœdémateuses surviennent dès l’enfance, à un rythme très variable. Les localisations des crises sont également variables : sous-cutanées, sans gravité mais potentiellement gênantes dans la vie quotidienne, menaçant le pronostic vital par leur localisation orale, linguale ou ORL, ou douloureuses quand elles sont digestives.

Bien que cette affection soit classique, le diagnostic est encore porté avec plusieurs années de retard dans les cas survenant *de novo*. Les patients porteurs d’un C1Inh-AOH sont encore trop souvent et trop longtemps étiquetés “allergiques”... Le diagnostic est affirmé sur l’activité fonctionnelle plasmatique de C1Inh, qui est très inférieure à 50 % des valeurs normales. Le simple dosage pondéral est insuffisant car il peut être normal dans les C1Inh-AOH de type II (environ 15 % des cas de C1Inh-AOH) où la protéine C1Inh est dysfonctionnelle mais de poids moléculaire normal. La baisse de C1Inh doit être complétée par la recherche d’une mutation du gène *SERPING1*.

La prise en charge d’un C1Inh-AOH est maintenant bien codifiée et doit bénéficier d’un programme d’éducation thérapeutique. Une visite de suivi au moins annuelle est recommandée. Les patients peuvent également se rapprocher de l’association des malades souffrant d’AO (www.amsao.fr). La prise en charge thérapeutique dépend de la fréquence et de la sévérité des AO. On distingue trois situations : le traitement de la crise et les traitements prophylactiques à long et court terme. Les crises non sévères

peuvent ne pas être traitées ou bien traitées par acide tranexamique. Les crises graves (AO du visage, de la langue, de la sphère ORL ou intestinale avec une EVA [échelle visuelle analogique] supérieure à 5) doivent être traitées par une injection intraveineuse (IV) de C1Inh (Bérinert, Cinryze ou Ruconest) ou sous-cutanée d’icatibant (Firazyr), un antagoniste du récepteur B2. Un traitement précoce procure une meilleure réponse.

Le traitement prophylactique à long terme est prescrit quand les poussées sévères ou handicapantes surviennent au moins une fois par mois. Seul Cinryze a l’autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Le recours aux androgènes tels que le danazol est devenu rare. La prophylaxie à court terme est indiquée pour des situations à risque de crise, par exemple une extraction dentaire, une chirurgie avec intubation oro-trachéale ou un événement important de la vie (mariage, examen...). Le traitement des crises sévères de l’enfant est actuellement limité aux injections IV de C1Inh. L’icatibant devrait prochainement bénéficier d’une extension d’AMM pour l’enfant entre 2 et 18 ans. Si la grossesse, et plus généralement les expositions aux estrogènes, sont de classiques facteurs d’aggravation des C1Inh-AOH, les macroprogestatifs réduisent la fréquence des crises.

Il existe également des AO par déficit acquis en C1Inh chez des patients présentant une lymphoprolifération (LLC [leucémie lymphoïde chronique], MGUS [gammopathie monoclonale de signification indéterminée], lymphome...) ou une connectivite [8]. La présentation clinique est identique à celle des C1Inh-AOH mais les manifestations ne commencent que dans la seconde moitié de la vie. Les concentrés de C1Inh et l’icatibant sont efficaces dans les atteintes sévères. Le traitement de la maladie causale (lymphome) peut permettre la guérison de ces AOBK. L’efficacité du rituximab a été rapportée dans certains cas [8].

Autres angioédèmes bradykiniques

D'autres AOBK, héréditaires ou iatrogènes, ont été décrits. Certains AO héréditaires sont associés à une mutation du gène *F12* [9]. La présentation clinique de ces FXII-AOH n'est pas différente de celle des C1Inh-AOH mais les femmes sont très majoritairement atteintes et deviennent symptomatiques lorsqu'elles sont exposées à des estrogènes (contraception ou grossesse). Biologiquement, C1Inh est normal mais il existe une "hyperactivité" du facteur XII (non mesurée en routine). Le diagnostic repose sur le génotypage de *F12*. Le traitement est superposable à celui des C1Inh-AOH, mais hors AMM. Des familles de patients sont connues avec une transmission autosomique dominante de l'AO mais sans mutations de *SERPIN1* ou *F12*. Il ne fait donc pas de doute que d'autres anomalies constitutionnelles restent à identifier.

Les AOBK iatrogènes les plus fréquents sont attribués aux IEC (0,7 % des patients traités). Ils surviennent majoritairement au niveau du visage et de la langue [5]. Le diagnostic formel est difficile car le délai de survenue est variable – entre quelques jours à quelques années après l'introduction du traitement – et parce que l'imputabilité de l'IEC n'est toujours que présomptive en raison de l'absence de marqueurs biologiques d'AOBK. Après survenue d'un AO, tous les IEC sont contre-indiqués. Il existe une intolérance croisée avec les ARA2 (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2) dans 10 % des cas. La survenue des AOBK sous IEC repose vraisemblablement sur le défaut acquis de catabolisme de la BK, aggravé en cas de coprescription avec d'autres antagonistes des kininases comme les gliptines. Il existe enfin des AO par augmentation de la kininoformation sous pilule contraceptive estrogénique [10]. Leur nature bradykinique est démontrée par la présence d'un déficit fonctionnel partiel de C1Inh et d'un clivage de HMWK. La prise en charge thérapeutique des épisodes sévères est hors AMM.

POINTS FORTS

- L'angioédème (AO) est un gonflement sous-cutané ou sous-muqueux segmentaire, transitoire et récidivant. Les localisations sous-cutanées n'ont pas de caractère de gravité contrairement aux localisations linguales ou pharyngo-laryngées qui peuvent engager le pronostic vital par asphyxie. Les localisations intestinales, responsables de douleurs abdominales vives, sont peu spécifiques.
- L'AO est un syndrome aux causes multiples. On oppose classiquement les AO liés à une histaminolibération aux AO médiés par la bradykinine (AOBK). Il est souvent difficile en pratique urgente d'affirmer la nature d'un AO car il n'existe pas de dosage sanguin permettant d'affirmer en routine la nature bradykinique d'un AO.
- L'AO par déficit en C1Inh est le prototype des AOBK. Le diagnostic est encore porté avec plusieurs années de retard alors que la prise en charge est spécifique, reposant sur un programme d'éducation thérapeutique et le recours aux concentrés de C1Inh ou à l'icatibant pour les crises sévères.
- Les AOBK iatrogènes les plus fréquents sont attribués aux IEC. Le diagnostic formel est difficile car le délai de survenue est très variable et parce que l'imputabilité de l'IEC n'est toujours que présomptive en raison de l'absence de marqueurs biologiques d'AOBK.

BIBLIOGRAPHIE

1. DEFENDI F, CHARIGNON D, GHANNAM A *et al.* Enzymatic assays for the diagnosis of bradykinin-dependent angioedema. *PLoS One*, 2013;8:e70140.
2. DESSART P, DEFENDI F, HUMEAU H *et al.* Distinct conditions support a novel classification for bradykinin-mediated angio-oedema. *Dermatology*, 2015;230:324-331.
3. HOFMAN ZL, RELAN A, ZEERLEDER S *et al.* Angioedema attacks in patients with hereditary angioedema: Local manifestations of a systemic activation process. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:359-366.
4. ZURAW BL, CHRISTIANSEN SC. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016;51:216-229.
5. JAVAUD N, ACHAMIAL J, REUTER PG *et al.* Angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors: Attack severity, treatment, and hospital admission in a prospective multicenter study. *Medicine* (Baltimore), 2015;94:e1939.
6. HOFMAN Z, DE MAAT S, HACK E *et al.* Bradykinin: Inflammatory product of the coagulation system. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016;51:152-161.
7. LONGHURST H, CICARDI M. Hereditary angio-oedema. *Lancet*, 2012;379:474-481.
8. GOBERT D, PAULE R, PONARD D *et al.* A nationwide study of acquired C1Inhibitor deficiency in France: characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine* (Baltimore), 2016;95:e4363.
9. CICHON S, MARTIN L, HENNIES HC *et al.* Increased activity of coagulation factor XII (Hageman factor) causes hereditary angioedema type III. *Am J Hum Genet*, 2006;79:1098-2104.
10. GIARD C, NICOLIE B, DROUET M *et al.* Angio-oedema induced by oestrogen contraceptives is mediated by bradykinin and is frequently associated with urticaria. *Dermatology*, 2012;225:62-69.

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec la société Shire.

I Revues générales

Questions éthiques posées par la photographie en dermatologie

RÉSUMÉ : La prise de photographies en dermatologie pose des problèmes juridiques et éthiques. Cet article passe en revue les différents cas de figure : dans quel but prenons-nous une photographie ? Pour le suivi médical ou l'enseignement au sens large du terme ? Est-elle indispensable ?

La photographie est un élément du dossier médical. Elle est, par conséquent, soumise aux règles du secret professionnel. Le problème majeur se rencontre lorsqu'une photographie d'un patient reconnaissable par lui-même ou par des tiers est utilisée à des fins de publication, y compris avec l'accord du patient, c'est-à-dire qu'elle est à risque de circuler alors librement, notamment sur Internet. Il s'agit là de l'illustration du débat entre patient, sujet de soin et/ou objet de recherche et d'enseignement, mais également entre médecin soignant et médecin chercheur. Il s'agit aussi du dilemme entre respect absolu du patient et devoir de transmission des savoirs.



D. PENSASSATHIANY
Cabinet de Dermatologie,
ISSY-LES-MOULINEAUX.

Cet article est issu des réflexions du Groupe de réflexion éthique en dermatologie, le GED, groupe thématique de la Société Française de Dermatologie (SFD), ainsi que de l'article soumis aux *Annales de Dermatologie et Vénérologie* [1].

La photographie en dermatologie pose différents problèmes éthiques en fonction de son contexte et de sa destination. Mais avant d'entrer dans le vif du sujet, voici quelques explications sur l'utilisation faite au GED du mot "éthique".

Nous utilisons ici le mot "éthique" dans le sens de l'interrogation sur nos pratiques et sur les règles. En effet, le mot "éthique" peut être compris soit comme morale. Le GED réfléchit et interroge à la fois nos pratiques mais aussi les règles qui nous sont proposées, voire imposées. Face à un patient, la question éthique est la suivante : **"Je connais la recommandation portant sur le traitement de sa maladie, mais est-elle applicable à ce patient singulier présent en face de moi ?"**

Il ne s'agit jamais de proposer des règles de bonne conduite, sorte de morale, mais bien de s'interroger. Il n'y a pas de réponse univoque aux interrogations sur l'humain. Mais l'interrogation **"Quelle serait la bonne conduite pour ce patient ?"** permet souvent de trouver une réponse adaptée. Il n'est, bien sûr, pas question de faire tout et n'importe quoi, chacun dans son coin. Dans la grande majorité des cas, les règles s'appliquent et il faut les connaître. Mais il existe de rares cas où la petite musique de la remise en question du dogme permet d'avancer.

Le GED n'a pas pour but de dire ce qu'il faut faire mais de poser les questions sur nos pratiques. Une jeune dermatologue nous a demandé un jour si ces travaux avaient changé quelque chose à notre pratique. La réponse est affirmative car déjà le questionnement modifie nos habitudes et nos certitudes.

La photographie en dermatologie est un **outil incontournable** pour le suivi médical des patients mais aussi pour

l'enseignement, qu'il soit oral (présentations, posters, communications) ou écrit (publications).

Plusieurs questions se posent :

- que dit la loi ?
- comment informer le patient, quand demander son consentement ?
- comment concilier respect du patient en tant que sujet et enseignement ?
- quel est l'avenir ?

Que dit la loi ? Information et consentement

Il n'est pas possible d'avoir une vision éthique de ce sujet sans avoir une notion précise de la législation. Jean-Michel Debarre, dermatologue au sein du GED et docteur en Droit, nous éclaire :

>>> Les photographies d'un patient ou d'une lésion de ce patient appartiennent au dossier médical. Elles sont ainsi soumises à toutes les règles concernant les éléments du dossier médical et au secret professionnel qui lui est attaché [2]. Cela veut dire qu'elles sont soumises aux règles qui régissent notamment la circulation entre confrères des éléments du dossier.

>>> Si elles servent uniquement au suivi du patient, aucun consentement écrit n'est à demander. Il est toutefois normal de demander l'autorisation avant de photographier.

>>> Si elles sont prises pour être utilisées comme support d'enseignement, il existe plusieurs cas de figure :

- soit le patient n'est pas identifiable et le consentement écrit n'est pas obligatoire. Toutefois, l'honnêteté veut que l'information soit donnée au patient et qu'il en ait accepté le principe ;
- soit le patient est identifiable et nous sommes là au cœur du problème. En effet, si la photographie d'un patient identifiable est montrée à une assemblée uniquement composée de médecins qui s'engagent eux-mêmes à ne pas

photographier l'écran, nous restons dans le cadre purement médical et du secret professionnel. Cette situation est probablement rare. En effet, lors de congrès, les photographies peuvent être captées par le public (l'utilisation des smartphones rend la manœuvre facile) faisant fi du secret professionnel relatif à ces photographies. Il en est de même pour les publications qui, outre l'édition papier, ont une version électronique.

>>> Que faire ?

En France, en dehors des circonstances prévues par la loi, nul ne peut délier le médecin du secret médical, pas même le patient.

En fait, l'anonymisation est souvent possible. Si une lésion se situe sur une joue, il est possible de rogner la photographie de sorte à ne plus avoir que la joue, la partie externe de l'œil, le lobe de l'oreille (à condition que celle-ci ne soit pas décorée d'une boucle d'oreille). Car sont considérés comme facteurs d'identification les bijoux, tatouages, vêtements, vernis à ongles particuliers, etc. En revanche, les caches sur chacun des yeux, si souvent utilisés, la pixellisation des pupilles ou le bandeau sur les deux yeux sont très insuffisants pour l'anonymisation.

Parfois, il n'est pas possible de rogner la photographie car l'anomalie que l'on veut montrer concerne, par exemple, la forme du visage. Le patient est alors reconnaissable par lui-même et par les tiers. Il faut, bien sûr, obtenir le consentement écrit du patient, ce consentement n'étant pas une protection absolue contre une éventuelle plainte ultérieure.

La prise des photographies d'écran par les auditeurs de congrès ou de séminaires d'enseignement, citée plus haut, est également problématique. **Cette pratique devrait être totalement interdite** par les organisateurs de congrès ou de ces séminaires, et des mesures visant au respect de cette interdiction devraient pouvoir être prises. En effet,

que deviennent les photographies ainsi prises ? Elles finissent souvent uniquement sur l'ordinateur du dermatologue qui les a captées mais il y a un risque qu'elles circulent sur Internet, ce qui est une absence complète de respect pour le patient ainsi photographié et dont l'intimité est bafouée.

La problématique du stockage des données est également très importante. En tant qu'élément du dossier médical, les photographies sont soumises aux mêmes règles de sécurité que les dossiers eux-mêmes. La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) [3] indique, dans une fiche intitulée "Données de santé : un impératif, la sécurité", les méthodes de sécurisation concernant les mots de passe, leur élaboration, la fréquence de leur modification. Il est également indispensable que des sauvegardes tout aussi sécurisées soient effectuées très régulièrement et stockées en un lieu sûr, différent du cabinet.

Comment concilier respect du patient et nécessité de l'enseignement ?

Le patient est au centre des préoccupations du soignant puisqu'il est sa raison d'être. Pas de patient, pas de médecin. Parallèlement, le philosophe Emmanuel Levinas [4] parle de la vocation médicale de l'homme par le souci qu'il a d'autrui. Autrui surgit comme une surprise et, de fait, chaque rencontre avec un nouveau patient n'est-elle pas une surprise ?

>>> Respect du patient

Qu'est-ce que le respect ? Prise en considération de la personne dans sa dignité d'être, mais aussi prise de recul (tenir en respect, tenir à distance). Le respect pourrait être la distance nécessaire entre le médecin et le malade pour qu'il n'y ait pas de confusion ni d'ambiguïté, pour que l'examen clinique, le reste de la consultation, mais aussi l'annonce de mauvaises nouvelles puissent se dérou-

I Revues générales

ler le plus sereinement possible sans implication excessive ni malentendus.

Donc, le patient est au centre de nos préoccupations et nous lui devons le respect à la fois au regard de son humanité, donc de sa dignité [5], mais aussi parce qu'il vient nous consulter, c'est-à-dire nous exposer une souffrance, un doute, une inquiétude ou nous demander un conseil. C'est ce patient que l'on va photographier. Ce patient est d'abord sujet par sa demande de consultation. Mais de sujet, il peut devenir objet. Il le devient lorsque, pendant l'examen, sans nous en rendre compte, nous l'objectivons. Par exemple, l'examen clinique de dépistage, qui est devenu l'un des principaux motifs de consultation en dermatologie libérale, se fait sur un patient déshabillé que nous regardons et touchons [6]. Que mettons-nous en œuvre pour n'être ni voyeur, ni intrusif? Une des méthodes consiste en l'objectivation du patient, lequel n'est plus considéré comme un sujet dans son ensemble mais comme des régions anatomiques examinées l'une après l'autre. Il redevient sujet très vite lorsqu'il est rhabillé ou lorsque nous lui parlons.

Dans le cadre de cet examen, nous pouvons être amenés à photographier le patient dans son ensemble et/ou une partie de sa peau, une lésion. Que photographions-nous alors? Le patient sujet ou sa maladie, objet?

De la même façon, lorsque nous photographions, y compris pour le suivi d'une pathologie, sommes-nous sûrs du réel consentement du patient? Prenons-nous vraiment en compte la possibilité de réticence du patient? Micheline Moyal-Barracco, dermatologue du GED, qui a beaucoup travaillé au sein du GED sur ce sujet [7], raconte qu'après avoir examiné et photographié une patiente (comme elle le fait systématiquement), elle a reçu secondairement une lettre. Cette lettre exprimait l'inquiétude de la patiente quant au devenir des photographies et lui demandait de les détruire car c'était

contraire à ses convictions religieuses. Ainsi, la patiente n'a pas osé exprimer son refus directement mais l'a fait *a posteriori*. Tout se passe comme si la peur de décevoir, la peur de ne pas être bien soignée en cas de refus avait conduit la patiente à accepter sans adhésion réelle. C'est lorsqu'elle fut seule, lorsqu'elle n'eut plus peur d'être une "mauvaise patiente" qu'elle écrivit son refus.

D'où la nécessité de s'interroger avant la prise d'une photographie : *est-il indispensable de prendre cette photographie? Pourquoi photographier et en ai-je réellement besoin? Suis-je sûr(e) que le patient adhère réellement à ce geste? Que ressent le patient lorsqu'il est photographié? Se sent-il considéré comme sujet digne ou, au contraire, comme objet?*

Antoine Petit, dermatologue du GED, et Lise Haddad, philosophe au sein du GED, se sont interrogés sur l'apparent paradoxe à se montrer sous tous les angles sur les réseaux sociaux et la réclamation de préservation d'intimité. Il y a, dit Lise Haddad, une vraie différence entre la mise en scène de soi par le biais des *selfies*, de leur montage, de leur mise en scène [8] et ce que représente la prise de photographies par le dermatologue, photographies sur lesquelles le patient n'a pas de prise. Et puis, une lésion dermatologique que l'on peut masquer, par exemple sous des vêtements, n'est-elle pas hautement intime? Lorsqu'elle se voit, lorsqu'elle est affichée, n'est-elle pas une réelle souffrance?

Un cas particulier est représenté par la recherche clinique, les protocoles thérapeutiques pour lesquels des photographies doivent être effectuées. Dans ce cas, le patient court le risque de devenir objet de recherche et de se perdre dans un va-et-vient entre la prise en charge de sa maladie et sa vocation d'objet de recherche. De même, le médecin est aussi dans un va-et-vient entre deux fonctions mais aussi deux nécessités, celle de soignant et celle de chercheur. Il existe ainsi une tension éthique forte entre le respect

que le médecin soignant doit au patient et la nécessité du médecin chercheur et/ou enseignant de transmettre un savoir. Cette tension entre nécessité absolue de respect du patient et nécessité de transmission des savoirs est au cœur de notre problématique.

En effet, comment respecter le patient et diffuser, lors d'un congrès ou d'une publication, une photographie non anonymisée?

Bien sûr, nous avons obtenu le consentement du patient, mais ce n'est pas suffisant. Il est indispensable, à mon sens, que les revues dans lesquelles des photographies non anonymisées sont présentées demandent leur anonymisation aux auteurs et, en cas d'impossibilité, le consentement du patient. De la même façon qu'il faut, lors des congrès, demander que les photographies cliniques ne soient pas captées sur les appareils photographiques ou smartphones du public.

Nous sommes devant un dilemme qui, je le crains, n'a pas de réponse. Nous savons l'illégalité, si la loi est appliquée strictement, d'une telle production de photographies dans des conditions qui ne garantissent pas le secret. Et pourtant, nous avons une mission de transmission des savoirs.

■ Quel est l'avenir?

Ludovic Martin, dermatologue au sein du GED, nous parle de modélisation. En effet, un certain nombre de morphotypes, en particulier phénotypiques, de maladies génétiques pourraient être modélisés, permettant ainsi cette transmission des savoirs sans atteinte au respect du secret professionnel ni à la dignité de la personne. Il s'agit d'une piste intéressante. Cette technique est proposée lors de l'enseignement en esthétique afin de visualiser les processus en œuvre lors du vieillissement du visage. On peut imaginer que l'utilisation de cette modélisation permettrait de faire de

l'enseignement concernant les différents diagnostics et gestes à apprendre dans toutes les disciplines de la dermatologie.

Du moulage des lésions dermatologiques à la modélisation, l'ère de la photographie des patients sera-t-elle de courte durée ?

■ Conclusion

À travers le problème éthique posé par la photographie en dermatologie, nous avons abordé un certain nombre de thèmes portant à la fois sur la législation, le respect du secret professionnel, et la relation entre le médecin et son malade. La pierre d'achoppement se situe lorsqu'il n'est pas possible d'anonymiser une photographie car alors elle perdrait son intérêt pédagogique. Il n'y a actuellement pas de réponse à ce problème, mais il faut bien prendre en compte la double dimension de l'exercice médical. En effet, à quel moment le patient est-il sujet ou est-il objet ? À quel moment le médecin est-il soignant ou est-il chercheur ?

La Société Française de Dermatologie, qui nous avait demandé de réfléchir à ce sujet, a édité une fiche de consentement à la photographie des patients. Mais ce sujet n'est pas consensuel entre les juristes qui ont participé à cette réflexion. En effet, ont également été consultés Germain Decroix, juriste au Sou Médical, rédacteur en chef de la revue *Responsabilité*, et Maître Becquart, avocat de la SFD. Jean-Michel Debarre

nous a fait savoir son désaccord sur le contenu de cette fiche.

Ainsi, le chemin éthique autour de la photographie en dermatologie est semé d'embûches. À nous d'avoir toujours à l'esprit l'absolu respect que nous devons à nos patients, en nous interrogeant notamment sur la nécessité réelle de la prise de cette photographie-là.

BIBLIOGRAPHIE

1. MOYAL-BARRACCO M, DEBARRE JM, PETIT A *et al.* La photographie en dermatologie. Questions éthiques, *Ann Dermatol Venereol* (en cours de publication).
2. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

POINTS FORTS

- La prise de photographies de patients s'est banalisée. Mais il faut chaque fois se poser la question suivante : "En quoi cette photographie est-elle importante ou nécessaire ?"
- Il faut informer le patient du devenir de ses photographies même lorsqu'il n'est pas reconnaissable.
- L'anonymisation des photographies utilisées pour l'enseignement (oral ou écrit) est presque toujours possible.
- Le consentement du patient ne peut pas, selon la loi, délier le médecin du secret médical mais il doit toujours être recueilli s'il y a un risque d'identification par lui-même ou par un tiers.
- Ne pas oublier que, derrière une photographie, il y a une personne.

3. <https://www.cnil.fr/fr/donnees-de-sante-un-imperatif-la-securite>

4. LEVINAS E. Autrement qu'être ou au-delà de l'essence. *Le livre de Poche*, 2013 (rééd.).

5. FIAT E. Petit traité de dignité. *Larousse*, 2012.

6. PENSO-ASSATHIANY D. Regarder et toucher en dermatologie. L'intimité se partage-t-elle ? *Ann Dermatol Venereol*, 2015,142:294-298.

7. MOYAL-BARRACCO M, DECROIX G. Réflexion éthique sur la photographie en dermatologie : pour une photographie respectueuse des patients. *Responsabilité*, 2015, n°58, vol. 15:19-21.

8. GODART E. Je selfie donc je suis. *Albin Michel*, 2016.

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

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Traitement de la gale : comment faire mieux ?

Compte rendu rédigé par C. VELTER
Service de Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL

La gale humaine est due à un arthropode, le *Sarcoptes scabiei hominis*. Il s'agit d'une maladie infectieuse transmissible très fréquente, qui touche entre 100 et 130 millions de personnes chaque année, de tous milieux socio-économiques dans les pays développés. Elle survient quels que soient le sexe, l'âge ou l'ethnie. La gale, au-delà de ses conséquences symptomatiques, a une morbidité importante à type d'épidémies institutionnelles, d'épidémies dans les populations précaires à faible niveau de ressources ou encore de formes sévères chez les patients immunodéprimés [1, 2]. Il est important d'optimiser la prise en charge de la gale car les données issues de "l'Evidence-Based Medicine" (EBM) sont parfois insuffisantes et doivent être complétées par l'expérience accumulée des cliniciens. Toutes ces actualités ont fait l'objet d'un symposium organisé par les laboratoires Zambon sous la présidence du Pr Olivier Chosidow et avec la participation des Prs Marie-Aleth Richard et Franck Boralevi.

Facteurs d'échec dans le traitement de la gale : expérience d'un CHU

D'après la communication du Pr Marie-Aleth Richard (CHU, Marseille)

Bien qu'il n'existe pas de système de surveillance spécifique permettant d'estimer l'incidence de la gale dans la population générale, de nombreux signaux suggèrent une recrudescence des cas en France. Ainsi, on notait entre 2005 et 2009 une augmentation des ventes des scabicides, respectivement de plus de 11 % pour le benzoate de benzyle et de plus de 24 % pour l'ivermectine. L'InVS (Institut de veille sanitaire) a estimé l'incidence de la gale entre 330 et 350 cas pour 10 000 habitants en 2011. Par ailleurs, de plus en plus de patients reconsultaient avec un diagnostic établi mais pour une maladie qui semblait toujours active malgré un "traitement".

Pour essayer d'apporter des réponses à cette "crise sanitaire", une étude [3] a été conduite dans le service de Dermatologie du CHU de la Timone, à Marseille, dans le but d'identifier les facteurs associés à la persistance de l'infection. Il s'agit d'une étude descriptive transversale des adultes et enfants consultant dans un CHU pour gale persistante malgré au moins un traitement spécifique préalable, et vus entre décembre 2013 et juin 2014. Les données étaient recueillies par un questionnaire standardisé rempli par le dermatologue.

31 familles ont été analysés et les données sociodémographiques suivantes ont été recensées : 3,5 personnes par foyer ; moyenne d'âge des sujets concernés : 18 ans (de 2 mois à 71 ans) ; 13 %

de familles recomposées. La moyenne d'évolution depuis les premiers symptômes était de 19 semaines et chaque patient avait consulté un médecin généraliste en moyenne 3,1 fois et un dermatologue 1,7 fois.

Pour 84 % des patients, au moins 1 traitement par ivermectine avait été prescrit, pour 32 % des patients au moins 2 traitements par ivermectine avaient été prescrits. Une famille a reçu jusqu'à 6 cures. 66 % des foyers ont été traités par de l'ivermectine et un antiparasitaire externe sans qu'il soit possible de préciser le caractère simultané ou successif de ces traitements. L'ivermectine a été administrée sur la base d'une double prise (retraitement entre J8 et J15) dans

65 % des cas et la prise à jeun était bien respectée par 71 % des sujets traités.

74 % des patients avaient reçu au moins 1 traitement local par esdépalléthrine/butoxyde de pipéronyle, 19 % au moins 2 (maximum 5). 13 %, soit 4 patients, ont été traités par une application de benzoate de benzyle sous forme d'Antiscabiosum. 2 patients ont été traités par perméthrine. Les antiparasitaires externes avaient été prescrits en traitement unique dans 62 % des cas et en retraitement dans 38 % des cas. Cependant, 58 % des patients ne réappliquaient pas le traitement topique sur les mains après lavage. Il est intéressant de noter que tous les traitements prescrits ont toujours été achetés par les familles, malgré leur coût, sauf par une famille qui a restreint les soins aux seuls membres du foyer faute de moyens.

La majorité des patients (81 %) a été informée de la nécessité de traiter les sujets contacts de façon synchrone. Cette mesure a été effectuée correctement dans 58 % des cas, les cas manquants étant dus à une omission, un manque de moyens ou des raisons pratiques. La décontamination du linge et de la literie a été effectuée correctement dans 90 % des foyers.

Au total, l'ensemble des mesures (traitement antiparasitaire + décontamination du linge et de la literie + traitement des sujets contacts) a été effectuée correctement par 35 % des foyers inclus dans l'étude qui n'avaient donc pas de cause évidente d'échec de traitement.

Les causes potentielles de persistance de l'infection notée dans cette étude ont été discutées par les auteurs :

>>> Une prise en charge synchrone insuffisante des sujets contacts a été notée dans 42 % des foyers. Cela pourrait être le fait d'une information insuffisamment claire, orientée et persuasive, voire d'un défaut d'information (rapporté dans 6 foyers) sur la gestion des sujets contact. D'après les recommandations, en cas de gale commune, tous les sujets contacts du 1^{er} cercle, même asymptomatiques, doivent être traités. En cas de gale profuse, tous les sujets des 1^{er} et 2^e cercles, et le cas échéant ceux du 3^e cercle, devront être traités.

>>> Le deuxième élément mis en évidence dans cette étude est le grand nombre de patients n'ayant pas reçu de second traitement anti-scabieux 1 semaine plus tard. Or, l'inefficacité des antiparasitaires sur les œufs de sarcopte est largement reconnue et, dans 34 % des foyers, le traitement n'a été administré qu'une fois. Selon le Haut Conseil de la Santé Publique, un 2^e traitement 1 semaine plus tard apparaît nécessaire.

>>> Un troisième élément pourrait être une efficacité incomplète des traitements à disposition lors de l'étude. Ces traitements étaient souvent répétés, parfois de façon "extrême". Cette efficacité incomplète pourrait être liée à une résistance intrinsèque au traitement ou à une mauvaise compréhension par les patients des

modalités de prise ou d'application des traitements : 58 % de non-réapplication de l'antiparasitaire externe après lavage des mains et non-prise à jeun de l'ivermectine dans 29 % des cas.

En revanche, il n'y avait pas d'influence dans la persistance de l'infection, du coût et de la charge financière des antiparasitaires externes car ils étaient achetés par l'immense majorité des familles (même en cas d'absence de prise en charge par l'Assurance Maladie) ou de la décontamination du linge qui était respectée et correctement réalisée dans 90 % des cas.

Les limites de cette étude sont plurielles : questionnaire rétrospectif, biais de recrutement rendant les causes d'échec observées non représentatives de toutes les causes d'échec.

Ainsi donc, le traitement de la gale ne peut se dispenser d'un temps médical ou soignant suffisant pour des explications claires, précises et répétées. Une clarification des protocoles de traitement est cependant nécessaire pour la pratique de tous les jours : faut-il répéter les applications ou encore associer ivermectine et antiparasitaire externe ? Les modalités pratiques d'application des antiparasitaires externes et de prise d'ivermectine, ainsi que les recommandations thérapeutiques doivent aussi être mieux connues par les médecins.

Optimisation du traitement de la gale

D'après la communication du Pr Olivier Chosidow (CHU, Créteil)

Plusieurs traitements scabicides sont disponibles en France et pour la plupart remboursés à 65 % :
– benzoate de benzyle en émulsion cutanée à 10 % comportant une nouvelle formulation (sans sulfiram) ;

– pyréthrinés : perméthrine à 5 % crème, plus récemment disponible en France, ou esdépalléthrine spray ;
– ivermectine orale, qui a obtenu l'AMM en France en 2001.

Les facteurs influençant la qualité du traitement scabicide sont multiples :

>>> Les modalités d'application et d'utilisation des traitements topiques doivent être parfaitement expliquées

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

(nous l'avons vu plus haut dans la présentation du Pr M.-A. Richard), associant des explications détaillées orales et écrites (pour augmenter la qualité de l'observance) avec une 2^e application 1 semaine plus tard (*cf. en infra*), du cuir chevelu aux orteils (*head-to-toe*).

>>> Les traitements scabicides sont actifs sur les sarcoptes adultes mais peu ou pas sur les œufs, les larves ou encore les nymphes de sarcoptes : en conséquence, un 2^e traitement 1 semaine plus tard est indispensable pour tuer toutes ces formes immatures [4].

>>> Une étude japonaise a comparé la pharmacocinétique de l'ivermectine selon que le traitement était pris à jeun ou au milieu d'un repas riche en graisse : les auteurs ont noté que la concentration d'ivermectine dans le sang était augmentée lors d'un repas riche en graisse [5].

>>> Le traitement des sujets contacts est aussi important : il faut traiter de

façon optimale le ou les cercles selon la forme de gale. De plus, la durée de la contagiosité est influencée par le type de traitement.

>>> La décontamination de l'environnement est un facteur important de la réussite du traitement. Il ne doit pas être trop strict dans les formes communes et le choix se fait entre :
– le lavage à 50-60 °C ;
– le sac plastique occlus 3 jours ;
– un acaricide de contact (mais une étude a montré que l'association tétraméthrine et sumithrine n'était pas capable de tuer tous les sarcoptes en 24 h [6], il est donc conseillé de ne pas l'utiliser).

Concernant le traitement de la gale hyperkératosique, il n'y a pas, à l'heure actuelle, de consensus et les publications sont très anecdotiques.

Concernant les résistances au traitement scabicide, il n'a pas été noté, dans une étude française, de résistance géné-

tique aux pyréthrinoïdes (n = 58) mais cet essai a été effectué avant la mise sur le marché de la perméthrine à 5 % [7] (sachant qu'est décrite une résistance moléculaire ou clinique/parasitologique des poux à la perméthrine dans le monde) [8].

Il existe également une résistance à l'ivermectine dans le monde animal et une diminution de la sensibilité des sarcoptes humains à l'ivermectine en Australie. De plus, une réelle préoccupation concernant l'usage de l'ivermectine topique pour traiter la rosacée ou les poux a été décrite [9-12].

Des études sont en cours pour évaluer un nouveau traitement : la moxidectine. Dans un modèle de gale porcine, une seule dose de moxidectine s'est révélée plus efficace que deux doses d'ivermectine. La moxidectine pourrait donc être à l'avenir une option intéressante pour le traitement de la gale humaine [13, 14].

Spécificités de la gale chez le nourrisson et le jeune enfant

D'après la communication du Pr Franck Boralevi (CHU, Bordeaux)

Chez le nourrisson et le jeune enfant, la gale n'est pas un diagnostic facile. Les formes cliniques sont variées, différentes de celles de l'adulte, et peuvent facilement piéger le dermatologue ou le pédiatre. Les diagnostics différentiels comprennent la dermatite atopique, l'histiocytose langerhansienne ou encore l'acropustulose infantile.

Nous avons comparé les signes cliniques identifiés chez les nourrissons de moins de 2 ans, les enfants âgés de 2 à 15 ans et les adolescents de plus de 15 ans dans le cadre d'une étude française prospective multicentrique et observationnelle récente menée par la Société Française de Dermatologie

Pédiatrique. Au total 323 patients ont été inclus : les nourrissons avaient des nodules plus fréquemment et en nombre plus important (OR : 2,31 ; IC 95 % : 1,32-4,03), les plantes et les orteils ou le cuir chevelu étaient plus fréquemment atteints chez le nourrisson (OR : 20,57 ; IC 95 % : 7,22-58,46 et OR : 6,86 ; IC 95 % : 2,68-17,58 respectivement), et le visage était significativement plus fréquemment atteint chez les nourrissons et les enfants [15].

Les solutions thérapeutiques doivent être adaptées à l'âge et au terrain. En effet, l'esdépalléthrine est contre-indiquée en cas de risque de bronchospasme, c'est-à-dire en cas d'antécédent d'asthme ou

de bronchiolite. Selon l'AMM et l'âge, voici les recommandations concernant le traitement local :

- avant 1 mois : esdépalléthrine J1 ;
- entre 1 et 2 mois : esdépalléthrine J1 ou benzoate de benzyle J1/J8 ;
- entre 2 mois et 2 ans : esdépalléthrine J1 ou benzoate de benzyle J1/J8 ou perméthrine J1/J8 ;
- après 2 ans : idem adultes, esdépalléthrine J1 ou benzoate de benzyle J1/J8 ou perméthrine J1/J8.

Concernant le traitement *per os* par ivermectine, les recommandations sont la prescription d'une posologie de 200 µg par kilo, ce qui correspond en pratique à prescrire 1 comprimé de 3 mg par

15 kilos de poids, à prendre en une prise et à renouveler à J10.

Enfin, des auteurs ont réalisé une revue systématique de l'efficacité des trai-

tements de la gale du nourrisson et de l'enfant mais les résultats ne sont pas interprétables en raison du manque de données pédiatriques (9 études randomisées contrôlées), des petits effectifs (moins

de 100 patients par étude), de la qualité méthodologique globalement faible (sous-groupes inclus ne permettant pas de stratification ou de randomisation). Aucune méta-analyse n'est donc envisageable.

Conclusion

La gale est une maladie infectieuse, de diagnostic parfois difficile, notamment en pédiatrie. Ce n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. Cependant, en présence de 2 cas dans une même collectivité survenant en moins de 6 semaines ou en cas de gale profuse, il est recommandé d'alerter l'ARS (Agence régionale de santé). Le traitement repose sur les scabicides prescrits pour le patient et son entourage et la décontamination de l'environnement. Pour l'enfant, le traitement doit être adapté à l'âge et au poids. De nouveaux traitements sont en cours pour faire face au risque de résistance.

BIBLIOGRAPHIE

- MURRAY CJL, VOS T, LOZANO R *et al.* Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012;380: 2197-2223.
- HAY RJ, JOHNS NE, WILLIAMS HC *et al.* The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*, 2014;134:1527-1534.
- DE SAINTE MARIE B, MALLET S, GAUDY-MARQUESTE C *et al.* [Therapeutic failure in scabies: An observational study]. *Ann Dermatol Venereol*. 2016;143:9-15.
- CURRIE BJ, MCCARTHY JS. Permethrin and ivermectin for scabies. *N Engl J Med*, 2010;362:717-725.
- MIYAJIMA A, HIROTA T, SUGIOKA A *et al.* Effect of high-fat meal intake on the pharmacokinetic profile of ivermectin in Japanese patients with scabies. *J Dermatol*, 2016;43:1030-1036.
- FANG F, BERNIGAUD C, CANDY K *et al.* Efficacy assessment of biocides or repellents for the control of *Sarcoptes scabiei* in the environment. *Parasit Vectors*, 2015;8:416.
- ANDRIANTSOANIRINA V, IZRI A, BOTTEREL F *et al.* Molecular survey of knockdown resistance to pyrethroids in human scabies mites. *Clin Microbiol Infect*, 2014;20:139-141.
- BOUVRESSE S, BERDJANE Z, DURAND R *et al.* Permethrin and malathion resistance in head lice: results of ex vivo and molecular assays. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:1143-1150.
- CURRIE BJ, HARUMAL P, MCKINNON M *et al.* First documentation of in vivo and in vitro ivermectin resistance in *Sarcoptes scabiei*. *Clin Infect Dis*, 2004;39:e8-12.
- MOUNSEY KE, HOLT DC, MCCARTHY JS *et al.* Longitudinal evidence of increasing in vitro tolerance of scabies mites to ivermectin in scabies-endemic communities. *Arch Dermatol*, 2009;145:840-841.
- CHOSIDOW O, GIRAUDEAU B. Topical ivermectin--a step toward making head lice dead lice? *N Engl J Med*, 2012;367: 1750-1752.
- Ivermectin cream (Soolantra) for rosacea. *Med Lett Drugs Ther*, 2015;57:51-52.
- MOUNSEY KE, BERNIGAUD C, CHOSIDOW O *et al.* Prospects for Moxidectin as a New Oral Treatment for Human Scabies. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016;10:e0004389.
- BERNIGAUD C, FANG F, FISCHER K *et al.* Preclinical Study of Single-Dose Moxidectin, a New Oral Treatment for Scabies: Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics Compared to Two-Dose Ivermectin in a Porcine Model. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016;10:e0005030.
- BORALEVI F, DIALLO A, MIQUEL J *et al.* Clinical phenotype of scabies by age. *Pediatrics*, 2014;133:e910-916.

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

TRAITEMENT DES KÉRATOSES ACTINIQUES (KA) FINES OU NON-HYPERKÉRATOSIQUES ET NON PIGMENTÉES DU VISAGE ET DU CUIR CHEVELU CHEZ L'ADULTE

PLACE DE METVIXIA DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE : KÉRATOSES ACTINIQUES : TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION, EN ALTERNATIVE À LA CRYOTHÉRAPIE, DANS LES LÉSIONS MULTIPLES, FINES OU NON-HYPERKÉRATOSIQUES ET NON PIGMENTÉES DU VISAGE ET DU CUIR CHEVELU.

NOUVEAU MODE D'UTILISATION

Photothérapie dynamique
2 heures en lumière du jour

METVIXIA®
aminolevulinate de méthyle 168 mg/g Crème

TRAITEMENT TOPIQUE SÉLECTIF DES CHAMPS DE CANCÉRISATION

METVIXIA® est indiqué chez les adultes. Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. Traitement des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué. **Place de Metvixia dans la Stratégie Thérapeutique :** Kératoses actiniques : traitement de première intention, en alternative à la cryothérapie, dans les lésions multiples, fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Carcinomes basocellulaires superficiels non récidivants du tronc, des membres et du cou : traitement de seconde intention lorsque la chirurgie est impossible en cas de lésions étendues, multiples ou de localisation difficilement accessible à la chirurgie. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. Carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés : traitement de seconde intention, lorsque la chirurgie est impossible en cas de lésions étendues, multiples ou de localisation difficilement accessible à la chirurgie, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.

Commission de la Transparence Metvixia® - 5 mars 2014.

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

 GALDERMA