

réalités

n° 267

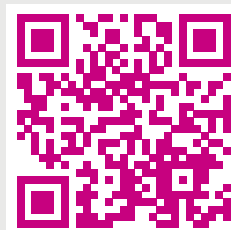
Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



Comptes rendus des 13^{es} JIRD

19 et 20 octobre 2017

Palais des Congrès de Versailles



toujours plus loin,
avec la première** association
d'immunothérapie dans
le traitement du cancer

OPDIVO[®]
(nivolumab)

Opdivo[®] est indiqué en **monothérapie*** ou en **association**** à l'ipilimumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

Par rapport à nivolumab en monothérapie, une augmentation de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été établie pour l'association de nivolumab à l'ipilimumab seulement chez les patients avec une expression tumorale faible de PD-L1 (voir rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques)¹.

YERVOY[®]
(ipilimumab)

Yervoy[®] est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de mélanome avancé (non résécable ou métastatique)^{2***}.

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

Prise en charge :

Opdivo[®] en monothérapie : agréé aux collectivités (JO du 27/12/2016). Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS.
Opdivo[®] en association à l'ipilimumab : non agréé aux collectivités (demande d'admission à l'étude).

Yervoy[®] est agréé aux collectivités. L'initiation du traitement est subordonnée aux résultats d'un test garantissant que la tumeur ne présente pas de mutation du gène BRAF.

▼ Ces médicaments font l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Les mentions légales sont disponibles sur la base de données publique des médicaments
(<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Opdivo[®]. 2. Résumé des Caractéristiques du Produit Yervoy[®].

* AMM européenne : 19/06/2015. ** AMM européenne : 11/05/2016. *** AMM européenne : 13/07/2011.

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. Rousset,
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. Scharz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, J. Laurain

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 : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 4^e trimestre 2017

Sommaire

Décembre 2017

Cahier 1

n° 267



Jeudi 19 octobre 2017

Peau de l'enfant

MISES AU POINT INTERACTIVES

- 8** Exanthème fébrile chez l'enfant
au retour d'un voyage tropical
A. Morand, J.-J. Morand

QUESTIONS FLASH

- 16** Le diagnostic sous la couche :
pièges diagnostiques
M. Rybojad
- 18** Pathologie génitale de l'enfant
J.-N. Dauendorffer

- 19** Conduite à tenir devant une
mélanonychie longitudinale de
l'enfant
S. Goettmann-Bonvallot
- 20** Le phénomène de Raynaud
de l'enfant
N. Bodak
- 20** Urticaires de l'enfant
N. Bodak
- 21** Interféronopathies de type I
I. Melki

Jeudi 19 octobre 2017

Peau noire

MISES AU POINT INTERACTIVES

- 24** Cancers cutanés sur peau noire
C. Derancourt
- 30** Pathologie du cheveu africain
Ph. Assouly

QUESTIONS FLASH

- 34** Photodermatoses sur peau foncée.
Ça existe ?
C. Derancourt
- 34** Comment ne pas passer à côté
d'une lèpre ?
M. Jachiet
- 35** Acné sur peau noire
C. Fitoussi

- 35** Traitements lasers et peaux foncées
T. Fusade
- 36** Kératodermie acrale ou
acrokératodermie en mosaïque
E. Bourrat
- 37** Injecter les chéloïdes :
c'est facile !
O. Cogrel
- 39** Peau sèche, prurit :
que dit la littérature ?
J. Gottlieb
- 40** Troubles pigmentaires sur peau
richement pigmentée : 12 pièges
diagnostiques en image
A. Petit

Vendredi 20 octobre 2017

Thérapeutiques en dermatologie : une révolution en marche

MISES AU POINT INTERACTIVES

44 Bases immunologiques
incontournables pour comprendre
les nouveaux traitements
J.-D. Bouaziz

47 Prescription et surveillance
des biothérapies en milieu libéral
E. Begon

51 Nouveautés thérapeutiques
dans la dermatite atopique
D. Staumont-Salle

56 Actualités dans le traitement
du mélanome
B. Baroudjian, J. Delyon, C. Lebbé

QUESTIONS FLASH

59 Quand arrêter les biothérapies
dans le traitement du psoriasis ?
Z. Reguiat

59 Actualités dans la prise en charge de
la maladie de Verneuil
Z. Reguiat

60 Réactions paradoxales
sous biothérapie :
une conduite à tenir mieux codifiée
V. Descamps

61 Actualités dans la prise en charge
du prurit
E. Brenaut

62 Actualités dans le traitement
de la pelade
Ph. Assouly

63 Le rituximab dans le traitement du
pemphigus
M. Alexandre

64 Actualités thérapeutiques dans la
pemphigoïde bulleuse
M. Alexandre

66 Les anti-interféron alpha dans le
traitement des connectivites
J.-D. Bouaziz

66 Effets secondaires des
immunothérapies du mélanome
B. Baroudjian

67 Nouveaux traitements des
lymphomes T cutanés
M. Bagot

68 Hémangiomes infantiles et
propranolol
E. Bourrat

69 Rapamycine et phénomène de
Kasabach-Merrit
E. Bourrat

Un bulletin d'abonnement est en page 41.

Un cahier 2 "SpeedOuest" est routé avec ce numéro.



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



Jeudi 19 octobre 2017

**Peau de l'enfant :
actualités et référentiels**

Sous la présidence de M. Rybojad

Mises au point interactives – Peau de l'enfant

Exanthème fébrile chez l'enfant au retour d'un voyage tropical



A. MORAND ^{1,2}, J.-J. MORAND ³

¹ Service de Pédiatrie,
CHU de la Timone, MARSEILLE.

² IHU Méditerranée Infection, MARSEILLE.

³ Service de Dermatologie,
Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne,
TOULON.

L'exanthème fébrile est un motif fréquent de consultation, notamment chez le jeune enfant au retour d'un voyage en pays tropical [1, 2]. Il peut révéler une infection à risque léthal et/ou épidémique. Les arboviroses font l'actualité, d'où l'intérêt de l'étude de ce cadre nosologique.

Une définition artificielle peu limitative basée surtout sur le caractère aigu et diffus de l'éruption érythémateuse

L'exanthème signifie étymologiquement "éruption cutanée" (εξανθεῖν: fleurir en dehors): la terminologie ne présume ni du type de lésion élémentaire ni de l'étiologie. L'usage veut qu'il s'agisse en fait d'un érythème (sub) aigu dont la lésion élémentaire est une macule et/ou

une papule, se caractérisant par une diffusion sur une grande surface cutanée, le plus souvent par une certaine confluence des lésions et généralement par une disparition relativement rapide (en quelques jours ou même en quelques heures pour le *rash*) comme une floraison printanière.

L'érythème (ερυθημα) se traduit par une "rougeur" cutanée. Il résulte d'une vasodilatation artériolo-capillaire et de ce fait disparaît à la vitropression, contrairement au purpura (qui résulte d'une extravasation d'hématies hors des vaisseaux dermiques). L'énanthème, souvent associé, en est l'équivalent muqueux, mais la traduction est plus polymorphe allant du classique signe de Köplik à la glossite, la chéilite, la pharyngite, l'amygdalite, la conjonctivite ou encore la balanite ou la vulvite... Au stade ultime de diffusion et d'intensité, on parle d'exanthème généralisé. La plupart s'accompagnent de fièvre *a fortiori* lors d'étiologie infectieuse mais il vaut mieux avoir une approche globale car certaines causes infectieuses sont peu fébriles, en tout cas initialement, et certaines étiologies inflammatoires peuvent l'être d'emblée.

Sur peau noire, la coloration de l'éruption est évidemment moins perceptible et l'exanthème se traduit plutôt par un teint grisâtre ou cuivré, des reflets ardoisés, même si l'on peut parfois percevoir un certain érythème, surtout au niveau du visage et des extrémités. Or, l'enfant migrant voyage de plus en plus, retournant dans sa famille dans le pays d'origine durant les vacances scolaires. La démarche diagnostique

demeure la même avec, bien entendu, une prévalence des infections variable selon le pays.

L'élimination rapide de certains diagnostics différentiels est fondamentale en raison de leur gravité

En phase initiale, il faut, par une analyse séméiologique fine, éliminer rapidement les urgences vitales.

● **Le purpura fulminans**, notamment méningococcémique, est parfois peu symptomatique, ne comporte pas toujours de raideur méningée, s'accompagne parfois d'une fièvre modérée ou même d'une hypothermie. Les pétéchieles peuvent être rares initialement et sont souvent acrales, donc difficilement visibles. De plus, un *rash* peut s'observer durant la septicémie. C'est pourquoi il faut réaliser systématiquement une épreuve de vitropression sur les plaques d'érythème. Mais un purpura pétéchiial peut aussi s'observer, surtout en zone déclive, dans les exanthèmes viraux ou les toxidermies, et peut résulter de l'intensité de la vasodilatation de l'érythème ou être la conséquence d'une vascularite, d'une thrombopénie immunologique et/ou d'une coagulation intravasculaire disséminée venant compliquer le processus. C'est la rapidité d'extension du purpura qui doit alerter et imposer la mise immédiate sous céphalosporine par voie parentérale dans la crainte d'une méningococcémie (bien que d'autres germes puissent être en cause, notamment le pneumocoque).

● **Un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson** peut initialement comporter un exanthème fébrile, plutôt de coloration violine. La recherche d'un décollement cutané à la pression (signe de Nikolsky) (**fig. 1**), d'une atteinte muqueuse ou péri-orificielle doit être systématique ; plus le traitement imputable est stoppé rapidement, plus la survie et l'absence de séquelles (synéchies oculaires) sont grandes.



Fig. 1 : Signe de Nikolsky lors d'un syndrome de Lyell (coll. J.-J. Morand).

● **Un syndrome d'hypersensibilité** (ou *Drug rash with eosinophilia skin syndrome* [DRESS]) peut être très polymorphe et le long délai (15 jours en moyenne) avec la prise médicamenteuse (essentiellement anticomitiaux – carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital – et antibiotiques – sulfamides, minocycline) peut être particulièrement trompeur. Le tableau est volontiers bruyant avec œdème facial (**fig. 2**), fièvre, adénopathies, anomalies de la numération formule sanguine (l'hyperéosinophilie n'étant pas systématique), cytolysé hépatique (il y a une méconnaissance du risque élevé de décès par hépatite fulminante).

● **Une épidermolyse staphylococcique** (ou *Staphylococcal scalded skin syndrome* [SSSS]) doit être évo-



Fig. 2 : Syndrome DRESS (coll. J.-J. Morand).

quée devant l'apparition de décollements cutanés (**fig. 3**) dans un contexte fébrile avec altération de l'état général et présence d'une porte d'entrée staphylococcique cutanée (omphalite, impétigo périorificiel, périonyxis) ou muqueuse. Initialement, l'éruption comporte un érythème maculopapuleux, rugueux et douloureux au palper, prédominant aux grands plis et en périphérie des orifices.



Fig. 3 : Épidermolyse staphylococcique (SSS syndrome) (coll. J.-J. Morand).

● Le **“toxic shock syndrome”** ou syndrome du choc toxique staphylococcique (**fig. 4**) ou streptococcique (**fig. 5 et 6**), décrit notamment chez des ado-



Fig. 4 : Rash toxinique à staphylocoque (coll. J.-J. Morand).



Fig. 5 : Rash scarlatiniforme streptococcique (coll. A. Morand).



Fig. 6 : Notez l'atteinte périnéale avec desquamation, probable porte d'entrée (coll. A. Morand).

Mises au point interactives – Peau de l'enfant

lescentes utilisant des tampons périodiques mais aussi lors d'une simple lésion cutanée ou muqueuse notamment anale, résulte d'une action toxique. Il se traduit par une éruption à type de *rash* ou bien scarlatiniforme, avec œdème palmoplantaire et énanthème, et peut aboutir à une défaillance multiviscérale.

● **Le syndrome de Kaposi-Juliusberg**, qui survient chez l'enfant atopique essentiellement (mais aussi dans le cadre de dermatoses acantholytiques chroniques) par dissémination d'une varicelle (**fig. 7**) ou d'un herpès, nécessite la perfusion d'acyclovir sans délai.

● **D'autres éruptions vésiculeuses** et/ou bulleuses et/ou pustuleuses sont classiquement décrites de façon distincte bien que l'aspect initial puisse être trompeur, la lésion élémentaire n'étant pas encore bien individualisée (érythème polymorphe, varicelle, fièvre boutonneuse méditerranéenne, miliaire sudorale dans un contexte de fièvre, eczéma aigu généralisé surinfecté...). Certains tableaux urticariiformes fébriles peuvent être difficiles à différencier : la maladie de Still se devine sur l'apparition vespérale des macules urticariennes localisées au niveau des articulations notamment temporo-mandibulaires, sur la zone

crico-aryténoïdienne avec odynophagie simulant une angine, sur l'hyperferritinémie avec effondrement de la fraction glycosylée (pathognomonique).

● De même, certaines maladies systémiques comme **le lupus ou la dermatomyosite** peuvent initialement être confondues avec un exanthème d'origine infectieuse lorsqu'elles sont atypiques et accompagnées de fièvre.

● Parfois, bien que la lésion élémentaire finisse par être identifiée, **la dermatose est intégrée à ce cadre car les étiologies** (infectieuses et médicamenteuses) y **sont communes** (pustulose exanthématique aiguë généralisée, par exemple). En revanche, certaines dermatoses bien individualisées (même si leur étiologie reste mystérieuse) sont souvent exclues de la question car d'évolution érythémato-squameuse et non confluentes (pityriasis rosé de Gibert, parapsoriasis en gouttes...).

● On utilise le terme **d'érythrodermie** lorsque l'évolution est prolongée (la composante squameuse y est plus fréquente), l'atteinte du tégument quasi complète même si initialement le tableau était celui d'un exanthème et si les étiologies se recoupent, surtout pour les toxidermies.

d'un purpura ou de signes hémorragiques, sur l'importance de la fièvre et sa tolérance, sur le chiffre de pression artérielle et les fréquences cardiaque et respiratoire, sur l'état de conscience et la diurèse. Ces critères déterminent la décision d'hospitalisation.

Une toxidermie peut mimer toutes les viroses et peut même s'y associer (mononucléose infectieuse et pénicilline A) (**fig. 8**). C'est la conjonction de plusieurs symptômes, de signes biologiques simples (syndrome mononucléosique, cytolyse hépatique...) et d'arguments épidémiologiques qui permet d'évoquer l'étiologie et notamment d'orienter la première demande de sérologies virales. L'importance de l'investigation sérologique est dictée par la sévérité de la symptomatologie, le potentiel épidémique (retour d'outre-mer : arboviroses, fièvres hémorragiques), le risque d'infection au virus de l'immunodéficience humaine (rapports non protégés, toxicomanie, viol ou abus sexuel...), la probabilité de contamination d'un sujet fragilisé de l'entourage (femme enceinte) ou encore la nécessité d'éliminer l'imputabilité d'un médicament important (antibiotique notamment). Il est tou-



Fig. 7 : Syndrome de Kaposi-Juliusberg varicelleux chez un atopique (coll. J.-J. Morand).

La démarche diagnostique d'un exanthème est avant tout probabiliste

Elle est guidée par le contexte épidémique (*a fortiori* en collectivité scolaire...) et l'épidémiologie locale des maladies infectieuses éruptives, par le lieu du séjour outre-mer, par l'âge du malade, par l'analyse des facteurs de risque de l'enfant, de son statut vaccinal et de son degré d'immunité, par la notion de prise médicamenteuse, par le tableau clinique et biologique. Il faut, avant toute chose, évaluer la gravité de l'exanthème mesurée sur son étendue et sa rapidité d'extension, sur la présence éventuelle



Fig. 8 : Rash après prise de pénicilline lors d'une mononucléose infectieuse (coll. J.-J. Morand).

Prendre soin de sa peau



• Hydrater

Crème hydratante équilibrante

Concentrée en actifs hydratants comme l'urée, l'huile de jojoba, l'extrait de miel, cette crème visage peaux sensibles **hydrate et nourrit** visiblement la peau. Apaisée par un extrait de feuilles de pêcher et protégée des radicaux libres par la vitamine E, la peau est aussi **matifiée** par l'extrait d'énantia chevrantha, à l'activité sébo-régulatrice, qui élimine les brillances. Le visage retrouve sa **douceur, son velouté et une agréable sensation de confort**.

• Atténuer les rougeurs

Crème antirougeurs peau réactive

Formulée pour secourir les **peaux fines et réactives** aux vaisseaux fragiles, ce soin peaux sensibles est une réponse globale, immédiate et durable aux **rougeurs, à la couperose et au flush**. Petit houx, souci officinal, marron d'Inde, algue brune et vitamine E sont ses principaux actifs. Dès l'application, sa texture onctueuse verte **neutralise et masque les rougeurs**.



• Illuminer le teint

– Crème éclat du teint

Formule haute tolérance très innovante riche en dermo-vitamines (A, C, E, F, B5, PP), en acide hyaluronique, en urée et en huiles végétales de jojoba et de macadamia pour donner à la peau **souplesse, tonicité et confort incomparable**. Enrichie en pigments, elle **illumine la peau** et lui donne immédiatement tout son **éclat**.

Idéale pour les teints ternes et fatigués, formulée haute tolérance pour les peaux même les plus sensibles ou allergiques.



– Poudre bronzante

Cette poudre bronzante ensoleille le teint pour lui donner **un aspect hâlé sans exposition**.

Sa texture fine et douce, ultramicronisée, convient pour les peaux, même les plus sensibles ou allergiques.

Elle est **enrichie de fines nacres illuminatrices**. Disponible en 2 teintes.

Box Rose®

Les Laboratoires Contapharm, partenaires de nombreux centres anticancéreux en soins de support, grâce à leur marque Eye Care Cosmetics haute tolérance, proposent la Box Rose®, un assortiment complet en soins de support cosmétiques pour pallier les réactions secondaires les plus fréquemment rencontrées, sécheresse cutanée, ongles fragilisés, croissance des phanères perturbée, teint altéré.

La Box Rose® comprend une crème hydratante, un Ultra vernis silicium-urée, une base protectrice des ongles au silicium, une huile fortifiante pour les ongles, un Sourcils liner waterproof, un Infini-Cils pour la croissance des cils et sourcils, une crème éclat du teint et une poudre bronzante pour retrouver bonne mine.

Prix 47-52 €



Mises au point interactives – Peau de l'enfant

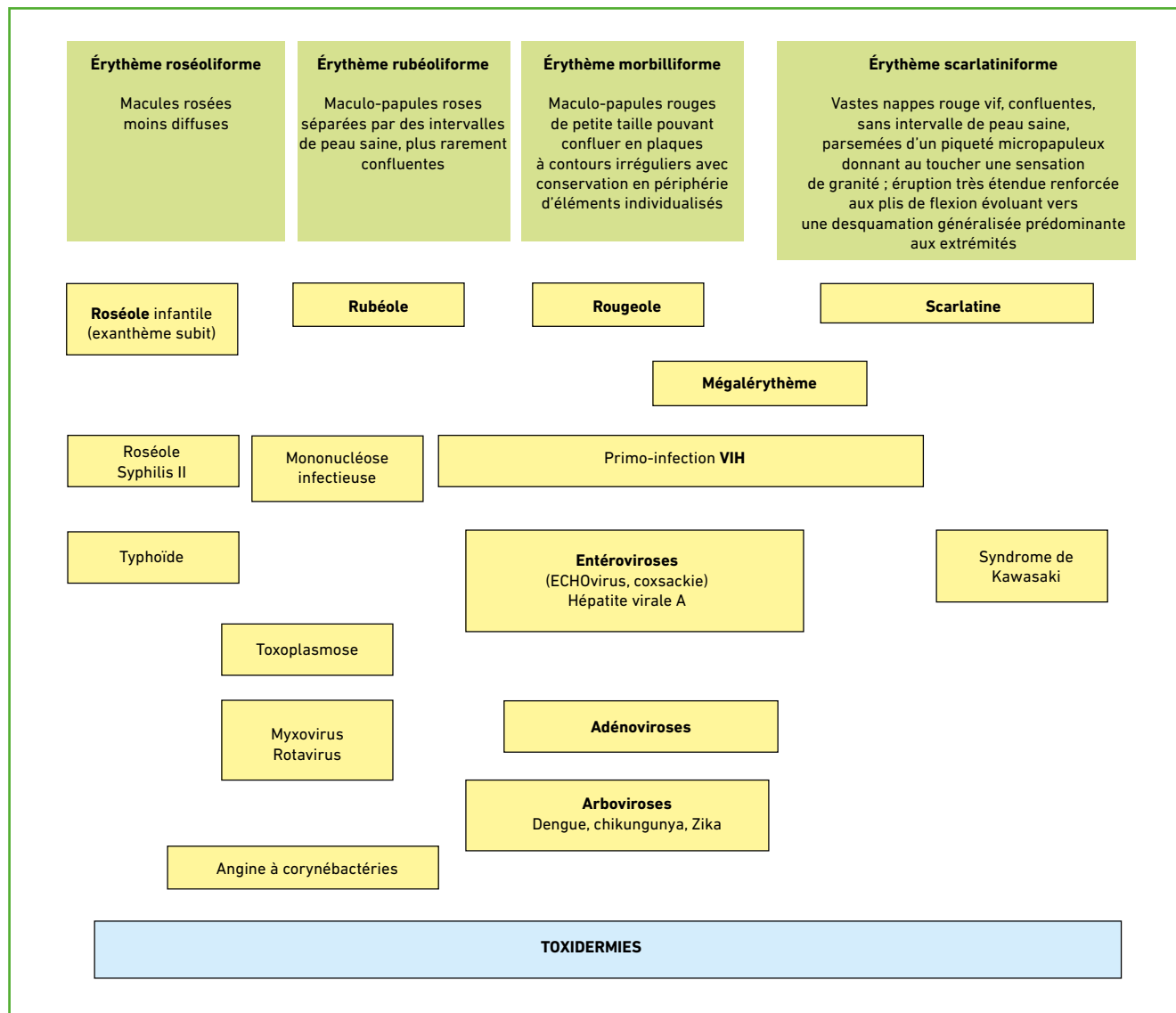


Fig.9 : Spectre clinique classique des érythèmes diffus.

jours souhaitable de faire prélever systématiquement une sérothèque (tube sec centrifugé puis conservé à -20 °C) quitte à l'exploiter de façon différée en cas d'aggravation ou d'épidémie.

Les étiologies sont principalement virales. L'aspect clinique de l'exanthème a globalement une faible valeur prédictive de l'étiologie à l'exception de certains tableaux cliniques assez stéréotypés. L'aspect de l'érythème de type roséoliforme, morbilliforme ou scarlati-

niforme (**fig. 9**) oriente tout de même la démarche étiologique [3].

Chez l'enfant, a fortiori dans un contexte épidémique, on évoque d'emblée les maladies éruptives dites "infantiles"

• **La rougeole et la rubéole** sont désormais plus rares depuis la préconisation d'une double vaccination ; la faible protection vaccinale à l'âge adulte et la

couverture insuffisante de la population avaient favorisé la survenue de véritables épidémies, notamment en milieu militaire, et la résurgence de rubéoles congénitales du fait de la contamination de femmes au cours de leur grossesse. La rougeole est évoquée devant le classique signe de Köplik muqueux (**fig. 10**).

• **Le mégalérythème épidémique** est dû au parvovirus B19 et comporte aussi un risque fœtal (surtout chez le sujet porteur d'une pathologie du globule rouge,

notamment drépanocytaire, créant une érythroblastopénie suivie d'anasarque fœto-placentaire). Sur le plan dermatologique, on note un aspect souffleté du visage, associé à un aspect en guirlande sur les membres (**fig. 11**).

● **La scarlatine** connaît actuellement une résurgence, en particulier dans les populations immigrées. Après une incubation courte, la maladie se manifeste subitement par une fièvre élevée et une angine douloureuse suivie 1 à 2 jours après par un érythème débutant aux plis de flexion, s'étendant au périnée ("en caleçon"), au visage (sauf le pourtour de la bouche), aux extrémités (sauf les paumes des mains et les plantes des pieds) puis diffus, parsemé de micro-papules rouges donnant un aspect granité à la palpation. La langue recouverte d'un enduit blanc épais présente ensuite une décapillation de la périphérie vers le centre et prend une couleur rouge



Fig. 12 : Langue framboisée d'une scarlatine (coll. A. Morand).

framboisée au bout de quelques jours (**fig. 12**). La desquamation des extrémités se fait en "doigts de gants". Le diagnostic est posé devant la découverte du streptocoque A bêta-hémolytique au prélèvement de gorge [4].

● **La maladie de Kawasaki** a une symptomatologie assez proche ; son étiopathogénie n'est pas encore élucidée [5]. De caractère épidémique hivernal, avec une prévalence plus forte dans les pays industrialisés (notamment au Japon où elle a été initialement décrite), elle concerne surtout les enfants de moins de 5 ans. La fièvre est constante, inaugurale et supérieure à 39-40 °C ; elle dure plus de 5 jours, entraînant une altération de l'état général. On peut observer une chéilite fissuraire, hémorragique, très érythémateuse, une conjonctivite bulbaire, une stomatite framboisée, une pharyngite érythémateuse, un érythème palmoplantaire avec œdème inflammatoire et douloureux vers J3-J4, se généralisant sur le tronc, la région périnéale avec un aspect maculo-papuleux parfois polymorphe, évoluant durant 10 à 15 jours, suivi d'une desquamation fine de l'extrémité des doigts (débutant à la jonction des pulpes et des ongles) avec parfois une striation transversale unguéale. Il existe des adénopathies cervicales (3/4).

Le risque majeur est l'atteinte cardiaque, qui peut se traduire lors de la première semaine par des troubles de la conduction ou du rythme (myocardite avec risque de mort subite), une péricardite ou même une endocardite ; on peut observer des anévrismes coronariens (1/5) (risque d'infarctus, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance mitrale, d'embolie cérébrale) régressifs une fois sur deux. Les décès sont estimés à 1 %, survenant plutôt à la phase de convalescence ou à distance. Le traitement doit être précoce et comporter de l'acide acétylsalicylique et des immunoglobulines intraveineuses.

Chez l'adolescent, Il ne faut pas oublier la primo-infection VIH

La primo-infection VIH doit être évoquée en présence d'une éruption maculopapuleuse non prurigineuse et en présence d'érosions génitales ou buccales. Le diagnostic repose sur les sérologies VIH 1-2. Quant à la syphilis, elle reste la "grande simulatrice" et la roséole syphilitique est souvent méconnue. Si elle est devenue rare en France, elle reste endémique dans les pays en voie de développement et dans les pays d'Europe de l'Est.

Au retour des tropiques, il faut savoir évoquer une arbovirose

La vaccination obligatoire contre la fièvre jaune du voyageur en zone d'endémie a rendu obsolète l'évocation de la "phase rouge" de la maladie.

● En revanche, **la dengue** sévit en Asie, au Moyen-Orient et en Amérique centrale (notamment dans les Antilles). Après une incubation d'une semaine en moyenne, elle se traduit par une fièvre élevée, des céphalées avec douleurs rétro-orbitaires, des myalgies et arthralgies, un exanthème typiquement centrifuge et prurigineux (**fig. 13**) avec volontiers une note purpurique acrale. L'évolution est le plus souvent spontanée.



Fig. 10 : Signe de Köplik d'une rougeole (coll. T. Passeron).



Fig. 11 : Érythème souffleté du visage et aspect réticulé des bras dans le cadre d'un mégalérythème (coll. J.-J. Morand).

Mises au point interactives – Peau de l'enfant



Fig. 13 : Dengue au retour d'Asie simulant un mégallérythème ! (coll. A. Morand).

ment favorable, la durée totale de la maladie est d'environ 1 semaine, suivie d'une convalescence longue, avec une asthénie marquée. Les sujets asymptomatiques sont nombreux. La forme hémorragique (DH) survient entre le 3^e et le 5^e jour, au moment de la défervescence thermique, et se caractérise par des hémorragies cutanées (purpura), muqueuses (épistaxis) et surtout digestives. Elle peut être la cause d'un syndrome de choc (DSC) qui concerne volontiers l'enfant. La mortalité est de 1 à 5 % dans la DH et de 20 % dans le DSC [6, 7].

● **Le chikungunya** est endémique dans toute l'Afrique tropicale, le Moyen-Orient, l'Inde et le Sud-Est asiatique, et a créé en 2005 une forte épidémie à La Réunion et aux Comores. Désormais, celle-ci touche les Antilles et l'Amérique du Sud ainsi que l'Europe. L'incubation est courte, la fièvre habituellement élevée, les arthromyalgies invalidantes (chikungunya signifie "celui qui marche courbé en avant" en langage swahili). Les céphalées, la photophobie, l'exanthème congestif maculo-papuleux, parfois prurigineux, les adénopathies cervicales et la conjonctivite sont des symptômes inconstants. Il existe de nombreuses formes cutanées atypiques notamment bulleuses, muqueuses (lésions aphthoïdes buccales) avec une évolution pigmentaire chez le sujet noir. Toute la problématique est le risque de chronicité des manifestations rhumatismales avec d'authentiques inductions de polyarthrites rhumatoïdes [8].

● Cantonné initialement à l'Afrique tropico-équatoriale, **le virus Zika** a essaimé en Micronésie puis, en 2013, en Polynésie française où le lien avec des cas de polyradiculonévrite de Guillain-Barré et des observations de microcéphalie chez plusieurs enfants de mères infectées a été évoqué pour la première fois. Le taux de sujets asymptomatiques est important. La maladie est le plus souvent d'expression modérée et comporte initialement une fièvre suivie d'un exanthème maculopapuleux volontiers prurigineux (comme pour la dengue) (fig. 14), une conjonctivite non purulente bilatérale, des arthralgies des petites articulations (mains et chevilles surtout), des céphalées rétro-orbitaires spontanément résolutive en quelques jours. Sur le plan biologique, les anomalies sont très modérées (leucopénie, thrombopénie mais sans syndrome hémorragique) [9, 10].

Le diagnostic de ces arboviroses se fait soit par RT-PCR (*Transcriptase polymérase chain reaction*) dans le sang jusqu'à J5, soit par sérologie (IgM spécifique) au-delà. Il est important, en cas de forte suspicion et *a fortiori* au début de la maladie, d'isoler le malade sous moustiquaire afin d'éviter la propagation de la



Fig. 14 : Zika au retour de Guyane (coll. J.-J. Morand).

virose [11] d'autant plus que le vecteur *Aedes* est désormais largement présent en France, notamment dans le Sud-Est. En présence de signes hémorragiques, l'hospitalisation de l'enfant doit se faire en urgence dans une structure de pathologie infectieuse et tropicale équipée de secteurs protégés et d'un laboratoire de virologie performant. La prévention comporte, outre les vêtements protecteurs et les moustiquaires, l'application de répulsifs anti-*Aedes* car ces moustiques piquent plus durant la journée. La connaissance de cette maladie et des mesures préventives individuelles ainsi que la déclaration épidémiologique aux autorités sanitaires permettront de lutter contre la propagation de la virose dans nos contrées.

● Il faut signaler enfin l'émergence du **monkeypox** en Afrique car, bien que le principal diagnostic différentiel soit constitué par la varicelle qui diffère, comme on l'a exprimé précédemment, de l'exanthème classique, les formes profuses actuellement rapportées (fig. 15)



Fig. 15 : Monkeypox en République démocratique du Congo (téléexpertise MSF).

sont particulièrement impressionnantes et ressemblent de plus en plus à la variole. Le dermatologue et le pédiatre constituent des sentinelles des épidémies et la connaissance des poxvirus, en raison de leur capacité mutationnelle, est fondamentale [12].

Après élimination des diagnostics différentiels graves, on peut envisager les infections plus rares

Généralement, elles sont mal étiquetées car leur identification nécessite des laboratoires très performants. Leur évolution étant le plus souvent assez rapidement favorable, ces explorations ne sont pas réalisées.

- La symptomatologie digestive ou respiratoire est souvent au premier plan dans les **entéroviroses** (coxsackie, échovirus), les infections à **Myxovirus parainfluenzae**, à rhinovirus qui ont un caractère saisonnier épidémique.

- **L'adénovirose** est plus caractéristique avec un *rash* (prédominant à la partie supérieure du corps et ne durant que 2 à 3 jours), une atteinte adéno-pharyngo-conjonctivale, pulmonaire et digestive; elle peut survenir chez l'enfant en collectivité.

- **Le *Mycoplasma pneumoniae*** peut entraîner, outre le classique syndrome de Stevens-Johnson compliquant la pneumopathie, un *rash* non spécifique.

- **La pharyngite à *Arcanobacterium haemolyticum*** peut comporter un exanthème diffus chez l'enfant; le prélèvement de gorge (avec culture prolongée pour la corynébactérie) doit encore faire partie des explorations d'un *rash* avec amygdalite (comprenant notamment la recherche de streptocoques).

- **La typhoïde à *Salmonella typhi*, le typhus exanthématique à *Rickettsia prowazekii*, le typhus murin à**

Rickettsia mooseri*, la fièvre exanthématique sud-africaine à *Rickettsia ripperi et la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses à *Rickettsia rickettsii* peuvent comporter un exanthème [13].

- **La fièvre boutonneuse méditerranéenne (*Rickettsia conorii*)** se distingue aisément (porte d'entrée escarrotique unique ou tache noire de Pieri, éruption très fébrile maculo-papuleuse puis purpurique du tronc, des membres et notamment des paumes et des plantes); l'éruption est beaucoup plus discrète, voire absente, et les escarres d'inoculation sont multiples dans la rickettsiose à *Rickettsia africae* observée en Afrique australe.

- **La toxoplasmose** est la seule parasitose pouvant favoriser un exanthème si l'on fait abstraction des helminthiases impliquées dans le déclenchement d'éruption urticariforme avec éosinophilie.

- **La trichinose à *Trichinella spiralis*** peut également déclencher une éruption généralisée exanthématique en plus des classiques manifestations cutanéo-muqueuses que sont l'œdème facial prédominant aux paupières, l'urticaire, les hémorragies sous-unguéales en flamèche et la conjonctivite.

Conclusion

Le spectre étiologique des exanthèmes est vaste et la démarche diagnostique doit rester hiérarchisée. Avant la découverte de l'étiologie, il n'y a pas d'attitude thérapeutique univoque. Généralement, notamment en cas de virose, le traitement est symptomatique. Cependant, dans l'absence de résultats biologiques et en l'absence de présomption de toxidermie, il est parfois licite de prescrire une antibiothérapie en présence d'une angine, d'une anite, de lésions cutanées impétiginisées ou d'une pneumopathie associées. Au retour d'un voyage, *a fortiori* chez l'enfant, l'apparition d'un exanthème fébrile n'est jamais anodine et même si les étiologies virales cosmopolites bénignes sont de loin

les plus fréquentes, tout retard au diagnostic d'une infection tropicale ou d'une toxidermie peut être lourd de conséquences...

BIBLIOGRAPHIE

1. MORAND JJ. Dermatologie au retour d'un séjour sous les tropiques. *Réalités Thérapeut Dermatol Vénéréol*, 2008;178:33-43.
2. KAMIMURA-NICHIMURA K, RUDIKOFF D, PURSWANI M *et al*. Dermatological conditions in international pediatric travelers: epidemiology, prevention and management. *Travel Med Infect Dis*, 2013;11:350-356.
3. MORAND JJ, LIGHTBURN E. Panorama et actualités des exanthèmes. *Conc Méd*, 2001;123:1234-1242 et 1453-1458.
4. ANDREY DO, POSFAY-BARBE KM. Re-emergence of scarlet fever: old players return? *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2016;14:687-689.
5. FUKUDA S, ITO S, FUJIWARA M *et al*. Simultaneous development of Kawasaki disease following acute human adenovirus infection in monozygotic twins: A case report. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017;15:39.
6. VERHAGEN LM, DE GROOT R. Dengue in children. *J Infect*, 2014;69 Suppl 1:S77-86.
7. CALVO EP, CORONEL-RUIZ C, VELAZCO S *et al*. Dengue and Chikungunya differential diagnosis in pediatric patients. *Biomedica*, 2015;36:35-43.
8. RITZ N, HUFNAGEL M, GÉRARDIN P. Chikungunya in Children. *Pediatr Infect Dis J*, 2015;34:789-791.
9. MORIN F, DE LAVAL F, MORAND JJ. Exanthème fébrile en Guyane (zika). *Ann Dermatol Vénéréol*, 2017;144:75-78.
10. PETERSEN LR, JAMIESON DJ, POWERS AM *et al*. Zika Virus. *N Engl J Med*, 2016;374:1552-1563.
11. SINGAPORE ZIKA STUDY GROUP. Outbreak of Zika virus infection in Singapore: an epidemiological, entomological, virological, and clinical analysis. *Lancet Infect Dis*, 2017;17:813-821.
12. MORAND A, DELAIGUE S, MORAND JJ. Panorama des poxvirus: émergence du Monkeypox. *Med Sante Trop*, 2017;27:29-39.
13. PAROLA P, RAOULT D. Tropical rickettsioses. *Clin Dermatol*, 2006;24:191-200.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

I Questions flash – Peau de l'enfant

Le diagnostic sous la couche : pièges diagnostiques

→ M. RYBOJAD

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

L'érythème fessier est une affection hautement fréquente du nourrisson. Il est le plus souvent le témoin d'une fragilisation de la peau faisant intervenir des phénomènes de macération, d'irritation et de surinfection. Généralement peu sévère, il disparaît avec des mesures locales simples. En revanche, un érythème inhabituel (chronicité anormale, extension, tableau plus complexe) devra faire évoquer d'autres dermatoses : psoriasis, histiocytose langerhansienne, maladie de Crohn, maladie de Hirschprung, carence en zinc ou d'autres maladies plus rares.

Classiquement, on oppose les dermites touchant primitivement les plis (macération, psoriasis) à celles touchant primitivement les convexités (dermite d'irritation, granulome glutéal). Cette classification est théorique et son intérêt pratique est en réalité limité. Le diagnostic sera orienté par l'examen local et de l'ensemble du tégument qui évaluera :

- l'évolution ;
- l'aspect sémiologique (localisation, lésions élémentaires) ;
- les antécédents récents (diarrhée, par exemple) et plus anciens (récurrences de l'érythème fessier), personnels et familiaux (psoriasis) ;
- la nutrition (allaitement) ;
- les topiques utilisés préalablement pouvant induire des dermatoses (corticoïdes et granulomes glutéaux) mais aussi modifier la dermatose initiale.

Dermites d'irritation, de macération et de surinfection

Les causes irritatives (urines et selles), macératives et la surinfection (can-

didosique ou bactérienne) sont les trois aspects les plus fréquemment observés. Des soins simples permettent le plus souvent d'en venir à bout.

>>> **La dermite irritative** prédomine sur les convexités, elle est secondaire au frottement des couches sur l'épiderme associé à la macération liée aux urines. Une surinfection bactérienne ou fongique, à *Candida albicans*, peut se développer. Les lésions deviennent alors papuleuses, érosives, extensives avec des pustulètes ou une desquamation périphérique.

>>> **La dermite macérative**, favorisée par différents topiques comme le talc ou les topiques gras, prédomine dans les plis. Elle est plus fréquente chez l'enfant potelé. La prolifération microbienne y est favorisée par la rétention sudorale.

Toute dermatose du siège peut se surinfecter, donnant des papules inflammatoires, des érosions, un érythème luisant. Le traitement de ces surinfections permettra de révéler la lésion élémentaire sous-jacente.

Il faut savoir penser à d'autres dermatoses

En effet, de nombreuses dermatoses peuvent avoir une localisation fessière, notamment le psoriasis.

>>> Le psoriasis des langes

Il survient le plus souvent après 3 mois de vie. L'érythème est intense, vernissé, parfois sec et squameux et très bien limité. L'existence de lésions de psoriasis à distance et d'antécédents familiaux aide au diagnostic.

>>> La carence en zinc (fig. 1 et 2)

Plusieurs étiologies de carences en zinc sont actuellement individualisées. Le déficit génétique d'absorption du zinc, ou *acrodermatitis enteropathica* congénitale, est la carence en zinc la plus



Fig. 1 : *Acrodermatitis enteropathica*.



Fig. 2 : *Acrodermatitis enteropathica*.

“médiatique”. Les lésions débutent à l'arrêt de l'allaitement maternel et imposent une substitution en zinc à vie. Des pseudo-acrodermatites entéropathiques peuvent également être observées et leur fréquence est probablement sous-évaluée chez les enfants allaités de façon exclusive. Il s'agit le plus souvent d'enfants prématurés chez lesquels il existe un défaut d'apport en zinc par le lait maternel. L'éruption se développe

pendant l'allaitement, le plus souvent après 1 à 2 mois, et disparaît en quelques jours de substitution par le zinc et lors de la diversification. De nombreuses causes rares peuvent également être à l'origine de carences en zinc : régimes aberrants, nutrition parentérale totale mal équilibrée, mucoviscidose et colopathies inflammatoires, certains déficits enzymatiques congénitaux, etc.

Les lésions sont le plus souvent bifocales (visage et siège) et à prédominance péri-orificielle. Elles sont érythémateuses, voire érosives, avec une collerette desquamative périphérique très évocatrice du diagnostic. Il peut exister des lésions à distance, notamment des extrémités, des cheveux ternes, voire une alopecie. L'enfant est souvent grognon.

En cas de suspicion de déficit en zinc, le traitement d'épreuve par substitution avec un sel de zinc est d'effet spectaculaire, avec une amélioration clinique en quelques jours. Il doit être débuté dès que le prélèvement de la zincémie est réalisé, sans en attendre les résultats.

>>> L'histiocytose langerhansienne (fig. 3)

Elle se présente sous la forme de micropapules, plus ou moins purpuriques et kératosiques, prédominant dans les plis inguinaux et interfessiers et au niveau scrotal. Ces lésions sont résistantes aux traitements usuels de l'érythème du siège. On recherchera des signes associés cutanés (lésions similaires du vertex, des plis rétroauriculaires et des aisselles) et généraux : diabète insipide, atteinte pulmonaire et organomégalie. Au moindre doute, ces lésions cutanées seront biopsiées. Si le diagnostic est confirmé, l'enfant devra être orienté vers un centre spécialisé.

>>> La maladie de Crohn

Elle peut se manifester par un suintement chronique et réalise des lésions infiltrées et un aspect de rhagades dans les plis avec parfois des pseudomarisques très



Fig. 3 : Histiocytose langerhansienne.

évocatrices. La recherche d'autres localisations, notamment au niveau buccal (infiltration des lèvres, des gencives, pavetage de la langue) et surtout digestif, permettent de poser le diagnostic qui sera documenté par la biopsie montrant un aspect de granulome épithélio-gigantocellulaire, sans nécrose caséuse.

>>> L'impétigo et l'épidermolyse staphylococcique

Classiquement, l'impétigo se révèle par des bulles flasques à contenu mélicérisque. Lors de l'examen, les bulles sont parfois rompues et ne laissent persister que des érosions très superficielles. Le début périforiciel et l'évolution de proche en proche des plaques arrondies, éventuellement le contexte épidémique, orientent vers ce diagnostic. Une antibiothérapie anti-cocci Gram positif doit être instituée.



Fig. 4 : Épidermolyse bulleuse héréditaire.

L'épidermolyse staphylococcique (fig. 4) donne un tableau aigu pouvant débuter en région périnéale. L'extension est très rapide chez un enfant fébrile, hyperalgique, avec décollement épidermique superficiel en linge mouillé. L'enfant doit être hospitalisé en urgence pour adapter le traitement : antibiothérapie antistaphylococcique, rééquilibration hydroélectrolytique, antalgiques, antipyrétiques.

D'autres dermatoses plus rares doivent être connues du clinicien, la localisation au siège étant fréquente

>>> L'anite streptococcique est très inflammatoire, bien limitée et peu étendue. Une recherche d'oxyurose et une décontamination systématique seront



Fig. 5 : Anite streptococcique.

Questions flash – Peau de l'enfant

effectuées. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du streptocoque par prélèvement bactériologique et culture. Le traitement nécessite une antibiothérapie antistreptococcique (fig. 5).

>>> **Le lichen scléroatrophique** se localise fréquemment dans les régions ano-vulvaires et balano-prépuciales. Il réalise une éruption chronique associant des lésions vitiligoïdes et érythémato-hémorragiques, secondairement scléreuses et atrophiques. Un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée éviteront l'évolution vers des séquelles parfois sévères. Le traitement repose sur un traitement local dermocorticoïde prolongé.

>>> **L'ecthyma gangrenosum** a très souvent un siège périnéal. Il réalise une lésion érosive, suintante, souvent nécrotique, profonde et bien circonscrite. Lié à une infection à *Pseudomonas aeruginosa*, il impose de rechercher un déficit immunitaire sous-jacent.

>>> **La gale** siège sur les convexités et réalise une éruption vésiculo-pustuleuse très prurigineuse à localisation palmoplantaire et axillaire. Les nodules scabieux siègent au niveau périnéal.

>>> Une lésion bien limitée à contours géographiques, parfois quadrangulaire, doit faire suspecter une brûlure et conduire à se méfier d'un **syndrome de Silverman** (fig. 6).

>>> **Le granulome glutéal** infantile se rencontre de moins en moins fréquem-



Fig. 6 : Dermite caustique.

ment du fait du respect des règles de prescription des dermocorticoïdes. Il s'agit de placards nodulaires violines siégeant sur les convexités.

>>> **Les angiomes immatures** peuvent avoir une localisation au niveau du siège où ils peuvent volontier s'ulcérer. Les antalgiques majeurs, l'utilisation du laser à colorant pulsé ou des bêtabloquants permettent une prise en charge optimale.

>>> **Des lésions tumorales bénignes**, telles que le mastocytome ou les hémolymphangiomes, peuvent être observées à ce niveau.



Fig. 7 : Maladie de Kawasaki.

>>> Citons la **dermatose à IgA linéaire** se localisant fréquemment au niveau périnéal, les éruptions psoriasiformes observées au cours de la **mucoviscidose**, voire de certaines entérocrites nécrosantes. Enfin, l'érythème desquamatif du siège survenant dans un contexte hautement fébrile doit faire évoquer le diagnostic de la **maladie de Kawasaki** (fig. 7).

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

Pathologie génitale de l'enfant

→ **J.-N. DAUENDORFFER**

Service de Dermatologie
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Le lichen scléreux (LS) et ses diagnostics différentiels représentent le principal motif de consultation en pathologie génitale chez l'enfant.

Il s'agit d'une dermatose chronique plus fréquente chez la fille que chez le garçon. Si l'étiologie exacte du LS génital reste controversée, des facteurs génétiques sont suspectés du fait de l'existence de cas familiaux, ainsi que des facteurs immunologiques du fait de l'association possible à des dermatoses auto-immunes (morpheée, vitiligo, pelade).

Chez la fille, le symptôme le plus fréquent consiste en un prurit vulvaire, parfois associé à un prurit anal en cas d'extension du lichen scléreux à ce niveau (LS ano-génital). À l'examen clinique, on observe volontiers une hypochromie nacréée de topographie périforificielle autour du vestibule et de l'anus (aspect en sablier). Des fissures spontanées, des érosions post-grattage ainsi que des hémorragies sous-épithéliales sont possibles. En l'absence de traitement peuvent survenir, en période prépubertaire, des modifications anatomiques telles qu'une atrophie ou une

fusion des petites lèvres, un encapuchonnement du clitoris, des brides vestibulaires, voire une sténose de l'orifice vulvo-vaginal.

Chez le garçon, le LS survient de façon exclusive chez les enfants non circoncis. Au stade initial, on observe des plaques blanches porcelainées du prépuce, voire du gland, du sillon balano-préputial, du frein, du méat ou de l'urètre antérieur. En absence de traitement, peuvent apparaître un phimosis, des synéchies balano-préputiales ou une sténose urétrale. Le phimosis peut se compliquer de balanoposthites récidivantes ou d'un paraphimosis.

Le diagnostic de LS repose sur l'examen clinique, le plus souvent sans recours à l'examen histologique.

Le traitement du LS repose sur la corticothérapie locale, visant à améliorer les signes fonctionnels et physiques et à empêcher la survenue ultérieure, à l'âge adulte, de lésions précancéreuses (néoplasies intraépithéliales différenciées). Un traitement d'attaque reposant sur une application quotidienne d'un dermocorticoïde d'activité forte ou très forte est préconisé pendant 1 à 3 mois, suivi d'un traitement d'entretien pendant au moins 6 mois (traitement intermittent par le dermocorticoïde utilisé au cours du traitement d'attaque, ou traitement quotidien par un dermocorticoïde de niveau d'action inférieur). La place des inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus pommade) reste à définir (hors AMM).

La chirurgie des modifications anatomiques liées au LS chez la fille doit être réalisée avant le début de la vie sexuelle : périnéotomie médiane postérieure (incision verticale puis suture horizontale) en cas de bride vestibulaire postérieure, vulvopérinéoplastie en cas de sténose vaginale, circoncision clitoridienne en cas d'encapuchonnement clitoridien ou de kyste smegmatique clitoridien.

Chez le garçon, la libération des adhérences balano-préputiales peut se faire sous anesthésie locale topique. L'échec de la corticothérapie locale sur le phimosis justifie la réalisation d'une posthectomie (circoncision).

Que le traitement du LS soit médical ou chirurgical, une surveillance clinique au long cours est nécessaire du fait du risque de récurrence.

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

Conduite à tenir devant une mélanonychie longitudinale de l'enfant

→ **S. GOETTMANN-BONVALLOT**
Cabinet de Dermatologie, PARIS.

Les mélanonychies longitudinales (ML) de l'enfant correspondent dans 80 % des cas à un naevus ou à un lentigo matriciel. Les ML par simple activation mélanocytaire restent donc rares, même chez les enfants à ethnie prédisposée.

La ML naevique est souvent sombre, hétérochrome, avec des renforcements pigmentaires linéaires réguliers en dermatoscopie, un débordement pigmentaire cutané fréquent et un effritement distal de la tablette.

Le mélanome de l'appareil unguéal est exceptionnel chez l'enfant.

À l'âge adulte, quelques cas de mélanome de l'appareil unguéal survenant sur une ML existante depuis l'enfance ont été publiés.

Il paraît raisonnable de proposer une exérèse lorsque le geste chirurgical ne

laissera pas de cicatrice dystrophique majeure. Dans le cas contraire, il faut proposer une surveillance annuelle avec photographies, dermatoscopies au long cours.

La décision d'intervenir chirurgicalement repose sur plusieurs facteurs : le sexe, le doigt ou l'orteil concerné, le siège et la largeur de la bande qui laissent préjuger de la taille et du siège de la tache pigmentée sur la matrice unguéale.

Lorsqu'il existe une ML très sombre, avec débordement pigmentaire sur le repli sus-unguéal, la matrice unguéale proximale est le plus souvent atteinte. Dans les mélanonychies totales, avec pigmentation de toute la surface de l'ongle, la prolifération mélanocytaire atteint en général toute la matrice unguéale.

Les lésions siégeant sur la matrice distale peuvent être retirées sans séquelles majeures. L'exérèse de lésions situées sur la matrice proximale laissera *a priori* une cicatrice plus ou moins importante selon l'étendue de la lésion en hauteur. Lorsque celle-ci est latérale, il faut proposer une exérèse latéro-longitudinale ayant pour conséquence un rétrécissement harmonieux de l'appareil unguéal.

Lorsque l'on décide de pratiquer l'exérèse de la lésion, il faut attendre l'installation du naevus ou du lentigo, donc la stabilisation de la bande, avec absence d'élargissement à deux consultations espacées de 1 an pour éviter les récurrences. Il est évident que, devant un élargissement continu d'une mélanonychie qui ne stabiliserait pas, il faudrait intervenir de principe.

Les biopsies partielles sont à proscrire. En effet, elles ne préjugent pas de la nature de la lésion laissée en place et elles peuvent gêner le suivi ultérieur.

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

I Questions flash – Peau de l'enfant

Le phénomène de Raynaud de l'enfant

→ N. BODAK

CMSEA (Centre médical spécialisé de l'enfant et de l'adolescent), PARIS.

Le phénomène de Raynaud (PR) est un vasospasme des extrémités déclenché par le froid. Il est dû à l'amplification anormale du phénomène physiologique de protection contre le froid qui repose sur la vasoconstriction des nombreuses anastomoses artério-veineuses des extrémités. Au cours du PR, la vasoconstriction concerne les anastomoses, les capillaires et le réseau artériolaire d'amont. On a donc une phase syncope où les doigts sont blancs, engourdis et insensibles, une phase bleue pendant laquelle le réseau reçoit du sang veineux et une phase rouge de reperfusion.

Les phases rouges et bleues sont associées à des paresthésies et des douleurs. Toutes les phases ne sont pas obligatoires. Il existe des PR mono, bi ou triphasiques. Le traitement repose sur la protection des mains et des pieds contre le froid mais également du corps entier. Il faut porter des gants et s'habiller chaudement. Le PR est plus fréquent chez les filles et les femmes. Il touche 8 à 10 % des femmes des pays tempérés. Une seule étude épidémiologique est disponible chez l'enfant et retrouve 15 % de sujets atteints chez les 12-15 ans dans le nord-ouest de l'Angleterre. L'âge moyen de survenue du PR est de 12,5 ans.

On différencie le PR primitif, de loin le plus fréquent (70-80 % des cas), du PR secondaire, associé à une maladie systémique [1]. L'association au spectre de la sclérodémie est bien connue chez l'adulte. Chez l'enfant, les études retrouvent de 8 à 28 % de PR secondaires. Les maladies associées au PR chez l'enfant sont le lupus systémique, les dermatomyosites et scléro-dermatopolymyosites, la connectivite mixte ou indifférenciée, la polyarthrite juvénile et la sclérodémie systémique. Une étude

prospective menée sur 250 enfants entre 10 et 20 ans, suivis de 1 à 6 ans, retrouve 23,6 % de PR secondaires en fin de suivi avec un délai moyen de développement de la maladie de 2,4 ans [2].

Deux autres études prospectives portant l'une sur 40 enfants suivis 4 ans [3] et l'autre sur 94 enfants suivis 3 ans [4] retrouvent respectivement 3 cas et 8 cas de PR secondaires. Un consensus européen recommande d'effectuer devant tout PR de l'enfant, en plus de l'examen clinique complet, un dosage de FAN et une capillaroscopie [5]. Pour être retenus comme positifs, les FAN doivent être > 1/80 à 2 reprises à 3 mois d'intervalle. Un algorithme est proposé en fonction des résultats. Si les FAN sont négatifs et la capillaroscopie normale, une surveillance annuelle est tout de même demandée pendant les premières années. La durée de ce suivi n'a pas été établie. Si les FAN et/ou la capillaroscopie sont anormaux, le suivi sera rapproché tous les 3 ou 6 mois avec répétition des dosages et de la capillaroscopie. En cas de FAN positifs et d'anomalies sur la capillaroscopie, le risque de développement d'une maladie systémique est bien évidemment élevé.

BIBLIOGRAPHIE

1. NIGROVIC PA, FUHLBRIGGE RC, SUNDEL RP. Raynaud's phenomenon in children: a retrospective review of 123 patients. *Pediatrics*, 2003;111:715-721.
2. PAVLOV-DOLIJANOVIC S, DAMJANOV N, OSTOJIC P *et al.* The prognosis value of nailfold capillary changes for the development of connective tissue disease in children and adolescents with primary Raynaud phenomenon: a follow up study of 250 patients. *Pediatric Dermatology*, 2006;23:437-442.
3. PIOTTO DG, HILARIO MO, CARVALHO NS *et al.* Prospective nailfold capillaroscopy evaluation of Raynaud's phenomenon in children and adolescents. *Acta Rheumatol Port*, 2013;38:114-121.
4. FALCINI F, RIGANTE D, CANDELLI M *et al.* Anti-nuclear antibodies as predictor of outcome in a multi-center cohort

of Italian children and adolescents with Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol*, 2015;34:167-169.

5. PAIN CE, CONSTANTIN T, TOPLAK N *et al.* Raynaud's syndrome in children: systematic review and development of recommendations for assessment and monitoring. *Clin Exp Rheumatol*, 2016;34 suppl 100(5):200-206.

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

Urticaires de l'enfant

→ N. BODAK

CMSEA (Centre médical spécialisé de l'enfant et de l'adolescent), PARIS.

L'urticaire aiguë est une éruption fréquente chez l'enfant. On distingue les urticaires allergiques, qui représentent moins de 10 % des cas, et les urticaires non allergiques.

Les urticaires allergiques surviennent dans l'heure, voire les minutes suivant l'ingestion de l'aliment en cause. L'urticaire est intense et impressionnante. Elle peut s'accompagner d'un angioedème du visage et/ou du larynx et de signes systémiques comme des vomissements, des douleurs abdominales, un bronchospasme, une hypotension et au maximum un choc anaphylactique. Une urticaire allergique nécessite une éviction stricte et le port permanent d'adrénaline auto-injectable.

Seules les urticaires allergiques comportent ces risques. On peut donc être tout à fait rassurant pour les familles dont l'enfant a présenté une urticaire non allergique. Ces urticaires, beaucoup plus fréquentes, surviennent volontiers au décours d'un épisode infectieux. Les lésions se répètent plusieurs jours d'affilée; les papules superficielles peuvent s'associer à des angioedèmes mais il n'y a aucun risque d'œdème laryngé asphyxique. On distingue les urticaires aiguës, dont la

durée est inférieure à 6 semaines, des urticaires chroniques (UC) qui vont durer plus de 6 semaines. Les urticaires chroniques sont spontanées, induites ou les deux associées.

Devant une urticaire chronique de l'enfant, on applique les mêmes recommandations que pour les adultes. Le traitement repose sur les antihistaminiques H1 (anti-H1). On privilégie les anti-H1 de 2^e génération afin d'éviter l'effet sédatif.

On ne fait pas de bilan en 1^{re} intention devant une urticaire typique qui répond bien au traitement. Si l'urticaire est atypique ou résistante, on fera NFS, VS, CRP afin de ne pas méconnaître une maladie inflammatoire dont plusieurs peuvent comporter une urticaire. Le syndrome inflammatoire est alors constamment présent. L'urticaire est rarement révélatrice car elle est accompagnée d'autres signes qui orientent le diagnostic (fièvre, état général, arthralgies...). Dans ces situations, l'urticaire est d'ailleurs toujours atypique avec des lésions plus fixes, maculeuses, non prurigineuses dont le rythme peut être circadien. Il s'agit de la forme systémique de l'arthrite juvénile (anciennement maladie de Still), du syndrome TRAPS ou du déficit en mévalonate kinase.

On évoquera aussi les CAPS (*Cryopyrin-associated autoinflammatory syndromes*) et notamment le CINCA (*Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome*) qui débute par une urticaire néonatale de rythme circadien, rapidement associée à un retard de croissance, de la fièvre et des déficits neurosensoriels. On demandera aussi une TSH et des anticorps anti-thyroïde à la recherche d'une auto-immunité thyroïdienne associée (4,3 % des cas dans une série de 187 cas d'UC de l'enfant) [1]. Un examen parasitologique des selles et une sérologie *toxocara* peuvent être effectués en cas d'hyperéosinophilie ou de séjour en pays d'endémie parasitaire.

Les urticaires induites sont les mêmes que chez l'adulte. Les plus fréquentes sont le dermatographisme et l'urticaire cholinergique, les deux étant d'ailleurs associés dans 17 % des cas. L'urticaire au froid est plus rare. Elle nécessite une grande prudence vis-à-vis des baignades car celles-ci risquent de déclencher des signes généraux allant du malaise (risque de noyade) au choc anaphylactique [2]. Le traitement de l'urticaire chronique de l'enfant repose sur les mêmes règles que celui des adultes [3]. On augmente les doses d'anti-H1 jusqu'à 4 fois la normale avec des paliers de 2 à 4 semaines ; on change de molécule en l'absence de réponse à une dose augmentée ; on ajoute du montélukast en cas d'échec de l'anti-H1 à dose augmentée.

La desloratadine a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à partir de l'âge de 1 an, la cétirizine et la rupatadine à partir de 2 ans. On peut avoir recours à l'omalizumab après l'âge de 12 ans bien qu'à ce jour le faible nombre d'adolescents inclus dans les études ne permette pas de conclure formellement quant à l'efficacité dans cette catégorie de patients.

L'évolution de l'urticaire chronique de l'enfant est globalement favorable. Une étude prospective portant sur 92 enfants rapporte 54 % de rémission de l'urticaire après 3 ans d'évolution et 68 % après 5 ans [4].

Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2013 revision and update. *Allergy*, 2014;69:868-887.

9. CHANSAKULPORN S, PONGPREUKSA S, SANGACHAROENKIT P *et al.* The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:663-668.

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

Interféronopathies de type I

→ I. MELKI

Service de Pédiatrie générale, Maladies infectieuses et Médecine interne pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, PARIS.
Unité d'Immuno-Hématologie et Rhumatologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS.
Laboratoire de neuro-génétique et neuro-inflammation du Pr Crow, Institut Imagine, PARIS.

Les interférons de type I (IFN I) sont des cytokines antivirales aux propriétés puissantes. L'induction, la transmission et la résolution de la réponse immunitaire engendrée par les IFN I est minutieusement régulée. Le concept d'interféronopathie de type I, récemment individualisé, repose sur l'hypothèse que certaines pathologies seraient secondaires au déséquilibre de ces voies de signalisation complexes et à la sécrétion excessive et inappropriée d'IFN I [1-3]. L'inhibition de celle-ci par des thérapeutiques ciblées permettrait de valider cette hypothèse si les symptômes allégués s'amélioraient, voire disparaissaient.

De nouvelles techniques ont permis la sélection de patients présentant une augmentation de l'IFN I comparés à des contrôles sains : la signature IFN I, qPCR de 6 gènes stimulés par l'IFN (*IFN stimulated genes* – ISGs) et le dosage d'IFNα sérique ou plasmatique par méthode Simoa (*Single molecule array*) permettant la détection de molécules d'IFN de

BIBLIOGRAPHIE

6. LEVY Y, SEGAL N, WEINTROB N. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child*, 2003;88: 517-519.
7. SINGLETON R, HALVERSTAM CP. Diagnosis and management of cold urticaria. *Cutis*, 2016;97:59-62.
8. ZUBERBIER T, ABERER W, ASERO R *et al.* The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO

Questions flash – Peau de l'enfant

l'ordre du femtogramme (10^{-18} g) [4, 5]. Ces méthodes ont ainsi permis d'élargir le spectre clinique phénotypique des interféronopathies de type I, initialement considéré comme essentiellement neurologique.

Les patients atteints du syndrome d'Aicardi-Goutières, première interféronopathie monogénique décrite, présentaient les signes suivants: dystonie, spasticité, décalage des acquisitions, calcifications intracérébrales et anomalies de la substance blanche [6]. Cependant, l'utilisation systématique de nos méthodes de criblage associée à l'avènement des technologies de séquençage à haut débit (*Next-generation sequencing* – NGS) a permis de révéler un phénotype plus large, caractéristique des interféronopathies de type I: sur le plan cutané (engelures, vascularite nécrosante des extrémités des oreilles et du nez, télangiectasies, livedo, panniculite, lentigines), pulmonaire (pneumopathie interstitielle isolée ou non), musculo-squelettique (arthralgies, arthrites, arthropathie de Jaccoud, myalgies et myosites), ophtalmologique (glaucome), néphrologique (néphropathies lupiques), gastroentérologique (maladies inflammatoires chroniques intestinales précoces), fièvre récurrente, retard de croissance parfois majeur, associés à de l'auto-immunité ou à un déficit immunitaire inconstants [7-12].

L'identification de ces patients atteints d'interféronopathies a permis une meilleure description du spectre phénotypique avec des atteintes chevauchantes

entre les différents syndromes. De plus, la meilleure compréhension physiopathologique de ces maladies a permis de proposer des thérapeutiques innovantes, notamment des inhibiteurs de JAK1/2 (ruxolitinib ou baricitinib) qui semblent efficaces contre des pathologies sévères avec une morbidité et une mortalité élevées [13]. Ces résultats ouvrent ainsi des perspectives thérapeutiques prometteuses et, de manière plus large, pour les individus atteints d'interféronopathies monogéniques et complexes (lupus, dermatomyosites) présentant des pathologies résistantes aux traitements conventionnels.

BIBLIOGRAPHIE

1. CROW YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y Acad Sci*, 2011;1238:91-98.
2. CROW YJ. Type I interferonopathies: mendelian type I interferon up-regulation. *Curr Opin Immunol*, 2015;32:7-12.
3. RODERO MP, CROW YJ. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med*, 2016;213:2527-2538.
4. RICE GI, FORTE GM, SZYNKIEWICZ M *et al*. Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutières syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: a case-control study. *Lancet Neurol*, 2013;12:1159-1169.
5. RICE GI, MELKI I, FRÉMOND ML *et al*. Assessment of type I interferon signaling in pediatric inflammatory disease. *J Clin Immunol*, 2017;37:123-132.
6. CROW YJ, CHASE DS, LOWENSTEIN SCHMIDT J *et al*. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am J Med Genet A*, 2015;167A:296-312.
7. LIU Y, JESUS AA, MARRERO B *et al*. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*, 2014;371:507-518.
8. DE CARVALHO LM, NGOUMOU G, PARK JW *et al*. Musculoskeletal disease in MDA5-related type I interferonopathy - a Mendelian mimic of Jaccoud's arthropathy. *Arthritis Rheumatol*, 2017;69:2081-2091.
9. BRIGGS TA, RICE GI, ADIB N *et al*. Spondyloenchondrodysplasia due to mutations in ACP5: A comprehensive survey. *J Clin Immunol*, 2016;36:220-234.
10. ECKARD SC, RICE GI, FABRE A *et al*. The SKIV2L RNA exosome limits activation of the RIG-I-like receptors. *Nat Immunol*, 2014;15:839-845.
11. STAROKADOMSKYY P, GEMELLI T, RIOS JJ *et al*. DNA polymerase- α regulates the activation of type I interferons through cytosolic RNA:DNA synthesis. *Nat Immunol*, 2016;17:495-504.
12. MELKI I, ROSE Y, UGGENTI C *et al*. Disease-associated mutations identify a novel region in human STING necessary for the control of type I interferon signaling. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:543-552.e5.
13. FRÉMOND ML, RODERO MP, JEREMIAH N. *et al*. Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:1752-1755.

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



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



Jeudi 19 octobre 2017

Peau noire : difficultés diagnostiques et référentiels

Sous la présidence de A. Petit

Mises au point interactives – Peau noire

Cancers cutanés sur peau noire



C. DERANCOURT
CHU de Martinique, Centre Hospitalier
La Meynard, FORT-DE-FRANCE.

L'incidence des cancers cutanés est plus faible chez les patients à peau noire que chez les sujets de phototype clair. Les cancers cutanés sur peau blanche représentent environ 40 % de l'ensemble des cancers alors que sur peau noire ils équivalent à environ 2 %. Mais la mortalité peut être élevée pour certains d'entre eux. On peut constater que les données de la littérature sont limitées sur peau noire et qu'il existe de grandes différences Afrique/Amérique sur le stade au diagnostic, les facteurs de risque et les aspects thérapeutiques et de prévention.

Mélanome

Le mélanome est le troisième cancer cutané le plus commun pour tous les phototypes. Il reste un cancer rare chez les sujets à peau noire par rapport aux sujets de phototype clair, comme l'illustre le ratio blanc/noir du mélanome aux États-Unis qui varie entre 13 et 17 [1]. Son incidence annuelle chez les sujets

à peau noire varie de 0,5 à 1,8/100 000 en Afrique du Sud (contre 24,4 chez les sujets de phototype clair) [2], elle est de 0,7/100 000 au Togo [3] et de 1,6/100 000 aux États-Unis [4].

Les facteurs étiologiques du mélanome sont moins bien documentés chez les patients de phototype foncé : les études incriminant les UV sont contradictoires. Il est probable que des facteurs non connus, immunologiques et environnementaux interviennent dans la genèse du mélanome chez les sujets à peau noire.

Le mélanome semble plus fréquent chez les hommes noirs (0,8 à 1,5/100 000/an) que chez les femmes noires (0,6 à 0,9/100 000/an), à l'inverse des séries des pays du Nord, pour des raisons mal expliquées [5-8]. L'une des particularités cliniques du mélanome chez les sujets à peau noire est la fréquence relative des localisations acrales (**fig. 1 et 2**), observées dans 50 à 90 % des cas, avec une prépondérance de localisations plantaires, en particulier chez les hommes [3, 5]. Mais, en valeur absolue, l'incidence du mélanome plantaire n'est pas plus élevée sur peau noire que sur peau blanche. Les femmes noires semblent développer plus fréquemment que les hommes des mélanomes muqueux [9, 10].

Le mélanome acro-lentigineux (ALM) est la forme histologique la plus fréquemment observée (dans 30 à 75 % des cas), suivie des formes nodulaires. Les patients à peau noire se présentent souvent avec des facteurs pronostiques péjoratifs au diagnostic, en particulier dans les pays d'Afrique. Ainsi, l'indice de Breslow était supérieur à 3 mm chez 93 % des malades dans une série ivoirienne [11] et en moyenne de 6,15 mm dans une série de 45 patients sud-afri-



Fig. 1 : Mélanome de localisation acrale sur peau noire (coll. Dr E. Baubion).



Fig. 2 : Mélanome de localisation acrale sur peau noire (coll. Dr E. Baubion).

cains [12]. On retrouve également une fréquence élevée des types III et IV de la classification de Clark. L'ALM ne représente au contraire que 2 à 8 % des formes de mélanome dans les séries du Nord, avec un pronostic moins péjoratif [13]. Ces caractéristiques sont retrouvées dans une série martiniquaise [14].

Le diagnostic clinique de mélanome peut être difficile chez les patients à peau noire, notamment en raison de certaines particularités comme la fréquence des lentigos palmaires et plantaires et des pigmentations unguéales en bande physiologiques. Au niveau acral, les patrons

les plus fréquemment retrouvés dans les lésions malignes en dermoscopie sont le patron avec pigmentation parallèle aux crêtes et le patron avec pigmentation diffuse inhomogène [15]. En cas de difficultés à distinguer crêtes et sillons, il est possible de réaliser un test à l'encre [16]. Au niveau unguéal, le mélanome se présente le plus souvent sous la forme de bandes irrégulières avec variations de couleur, de taille, de largeur et interruption du parallélisme. Ces critères ont été définis en population à peau claire mais la dermoscopie semble également performante chez les sujets de phototype foncé. Cela mérite toutefois d'être confirmé par de plus nombreuses études.

La mortalité par mélanome est plus élevée chez les patients à peau noire que chez les patients de phototype clair. Ce mauvais pronostic est essentiellement lié aux stades avancés du diagnostic. Mais, à stade diagnostique égal, le pronostic reste également moins bon, pour des raisons socio-économiques mais probablement aussi en raison de facteurs propres à l'hôte [17].

Les particularités de prise en charge du mélanome sur peau noire tiennent, en Afrique, essentiellement au problème de l'accès au soin et à l'importance du diagnostic précoce. Sur peau noire, la fréquence particulière de certains statuts mutationnels, comme la rareté de la mutation BRAF chez les patients à peau noire, a des implications thérapeutiques.

■ Carcinomes basocellulaires

Le carcinome basocellulaire est en fréquence le second cancer cutané sur peau noire, environ 20 fois moins fréquent que sur peau blanche. L'extrême rareté du carcinome basocellulaire en Afrique noire peut être expliquée non seulement par le rôle protecteur de la mélanine mais aussi par des facteurs sociodémographiques (espérance de vie basse, en moyenne 50 ans, le carcinome basocellulaire survenant surtout au 3^e âge).

La grande majorité des carcinomes basocellulaires sur peau noire surviennent au niveau des zones photo-exposées (80 % sur la tête et le cou) [17-20] et 10 à 15 % environ surviennent sur le tronc [21, 22]. La survenue en zones couvertes chez les patients noirs est décrite en proportion similaire aux sujets blancs. La forme nodulaire est la plus fréquente, les télangiectasies et bordures perlées étant parfois difficiles à identifier (**fig. 3 à 5**). La seule différence notable est une plus grande fréquence des formes pigmentées (environ 50 % des cas) [17, 20]. Sur le plan histologique, la forme nodulaire est la plus fréquente, de façon similaire aux sujets de phototype clair ; en revanche, les formes sclérodermiformes sont rares [23-25].

Au contraire du carcinome épidermoïde et du mélanome, le carcinome basocellulaire n'est pas associé à une morbidité accrue chez les sujets à peau noire par rapport aux sujets de phototype clair [21, 26-29].



Fig. 3 : Carcinome basocellulaire nodulaire sur peau noire à la bordure perlée caractéristique (coll. Dr E. Baubion).



Fig. 4 : Carcinome basocellulaire nodulaire sur peau noire (coll. Dr E. Baubion).



Fig. 5 : Carcinome basocellulaire nodulaire sur peau noire (coll. Dr E. Baubion).

Les principaux facteurs de risque de carcinome basocellulaire rapportés chez les sujets à peau noire sont l'albinisme, les cicatrices, les ulcères, les infections chroniques, les hamartomes sébacés, l'arsenic, l'immunosuppression, le *xeroderma pigmentosum* et les traumatismes physiques et thermiques.

Pour la prise en charge, il est préférable d'éviter la cryothérapie chez les sujets à peau noire afin d'éviter les cicatrices achromiques.

■ Carcinomes épidermoïdes

Le carcinome épidermoïde est le cancer cutané le plus fréquent sur peau noire, représentant 30 à 65 % des néoplasies cutanées. Son incidence reste malgré tout faible, estimée à 3,5/100 000/an [30, 31].

L'âge moyen au diagnostic est beaucoup plus bas que dans la population blanche, en moyenne de 48 à 50 ans en Afrique subsaharienne [32]. Cette différence s'explique par la survenue très fréquente du carcinome épidermoïde sur des dermatoses pré-néoplasiques en Afrique, certaines de ces dermatoses pouvant débiter dans l'enfance. L'âge moyen au diagnostic est plus élevé chez le Noir américain.

Chez les patients à peau noire, le carcinome épidermoïde se localise le plus souvent en zone photoprotégée, en particulier aux membres inférieurs [33] avec une survenue quasi exclusive sur une dermatose pré-néoplasique. Les

Mises au point interactives – Peau noire

plus fréquentes sont les ulcères chroniques de jambe (30 à 60 % des séries en Afrique). Les autres facteurs étiologiques classiques de carcinome épidermoïde sont : les cicatrices chroniques, les radiodermes, l'albinisme, le *xeroderma pigmentosum* et le lupus discoïde. Les localisations ano-génitales sont également assez fréquentes chez le Noir, représentant 10 à 23 % des sites tumoraux primitifs [34, 35]. Ces particularités sont retrouvées dans une série guadeloupéenne tout récemment publiée (**fig. 6 à 8**) [36].

Le papillomavirus semble également impliqué dans la genèse des carcinomes épidermoïdes, comme chez les sujets blancs. Il expliquerait en partie la fréquence des carcinomes épidermoïdes génitaux.

Plusieurs séries ont documenté le mauvais pronostic du carcinome épidermoïde chez les sujets à peau foncée : 20 à 40 % de risque métastatique contre 1 à 5 % dans les populations du Nord. Cette disparité pourrait être liée à un retard diagnostique ou bien au caractère plus agressif de ces tumeurs. L'ulcère malin est particulièrement de mauvais pronostic. Une atteinte métastatique est en effet notée d'emblée



Fig. 6 : Carcinome épidermoïde sur radioderme (coll. Dr E. Baubion).



Fig. 7 : Carcinome épidermoïde sur albinisme oculocutané (coll. Dr E. Baubion).



Fig. 8 : Carcinome épidermoïde sur plaie chronique du membre inférieur (coll. Dr E. Baubion).

dans 1/3 des cas dans la plupart des séries, ou survient dans 2/3 des cas l'année suivant le diagnostic [37-39].

Lymphomes T cutanés

Les sujets à peau noire semblent deux fois plus à risque de développer un lymphome T cutané que les sujets de phototype clair [40]. Le virus HTLV-1 – qui est endémique dans les Caraïbes, au Japon, en Afrique subsaharienne et en Amérique du Sud – est associé à une forme particulière de lymphome T : le lymphome ATL, décrit initialement par Takatsuki dans les îles du Japon (**fig. 9**) [41]. Parmi la population infectée par le virus HTLV-1, 1 à 3 % développent un lymphome ou une leucémie ATL.



Fig. 9 : Mycosis fongoïde caractéristique sur peau noire avec alternance de zones hypo- et hyperpigmentées (coll. Dr E. Baubion).

Plusieurs formes cliniques sont décrites : quiescente, chronique, lymphomateuse et aiguë (leucémisation). La forme lymphomateuse se définit par l'absence de lymphocytose circulante et la présence habituelle d'un syndrome tumoral clinique. Le pronostic est dominé par le risque d'acutisation en forme aiguë, dont le pronostic est sombre. Les manifestations cutanées, principalement à type de purpura ou de plaques érythémateuses infiltrées similaires à un lymphome T classique, résultent de l'infiltration diffuse du derme et de l'hypoderme par des cellules T matures activées, CD3+, CD4+ et CD 25+. L'analyse de l'intégration monoclonale du provirus HTLV-1 mis en évidence dans les cellules tumorales est utile dans le type clinique lymphomateux, compte tenu de son aspect clinique superposable au mycosis fongoïde (**fig. 10**).

La variante hypopigmentée des lymphomes T cutanés, avec macules et plaques hypopigmentées bien limitées, souvent prurigineuses, est une forme typique du sujet à peau noire et apparaît souvent à un âge plus précoce que les formes classiques [42, 43]. Cette variante est souvent sous-diagnostiquée car confondue avec d'autres dermatoses telles que le vitiligo, le pityriasis *versicolor*, la dépigmentation post-inflammatoire, conduisant à des retards de diagnostic et de prise en charge. Cette forme répond bien aux traitements usuels et son pronostic global est bon.

Bétésil[®] 2.25 mg

Valérate de Bétaméthasone

DERMATOSES INFLAMMATOIRES QUI NE RÉPONDENT PAS AUX CORTICOÏDES DE NIVEAU D'ACTIVITÉ INFÉRIEUR, telles qu'eczéma, lichénification, lichen plan, granulome annulaire, pustulose palmaire et plantaire, et mycosis fongicoïde. Du fait de sa forme pharmaceutique particulière, BETESIL[®] est adapté au traitement du **PSORIASIS CHRONIQUE EN PLAQUES**, localisé aux endroits difficiles à traiter (genoux, coudes et face antérieure du tibia, sur une surface ne dépassant pas 5% de la surface corporelle). BETESIL[®] est un traitement indiqué chez l'adulte uniquement.

Je vous plaque!



Le seul dermo-corticoïde en film bio-adhésif qui traite, contrôle la dose et protège la plaque.

BETESIL[®], comme les autres dermocorticoïdes d'action forte, est un traitement de première intention dans le psoriasis en plaques, en dehors des zones sensibles (visages et plis). Dès qu'une amélioration notable est constatée, il doit être relayé par une autre forme de dermocorticoïde, dont la fréquence des applications sera diminuée progressivement.


**Laboratoires
Genevrier**
L'EXIGENCE DE VOTRE SANTÉ

Mises au point interactives – Peau noire



Fig. 10 : Association de lésions papuleuses et d'infiltrats livédoïdes chez une même patiente dans le cadre d'un ATL (coll. Dr E. Baubion).

Il y a quelques particularités de prise en charge des lymphomes T cutanés sur peau noire (hors ATL) : la photothérapie est intéressante pour les lésions hypopigmentées, mais son intérêt est moindre sur les autres lésions pour lesquelles il faut penser aux thérapeutiques à associer ou alternatives (interféron, bexarotène, méthotrexate). Globalement, on manque d'essais thérapeutiques avec phototype renseigné

Sarcome de Kaposi

Comme chez les patients à peau blanche, l'incidence du sarcome de Kaposi avait considérablement augmenté avec l'épidémie de sida chez les patients à peau noire (pic d'incidence atteint en 1992 [8,6/100 000/an]) [44]. Entre 1995 et 1998, l'incidence a ensuite nettement diminué, chutant à 2,4/100 000/an en raison de l'arrivée des trithérapies.

En région endémique en Afrique noire, le sarcome de Kaposi, non associé au VIH, représente environ 10 % de l'ensemble des cancers.

Dermatofibrosarcome

Bien que rare, le dermatofibrosarcome représente environ 10 % des cancers cutanés chez les patients noirs. Dans une revue récente concernant les tumeurs des tissus mous, les patients à peau noire avaient un plus fort taux d'incidence du dermatofibrosarcome (6,4/100 000/an) que les personnes à peau blanche et les sujets asiatiques (4,4 et 2,7/100 000/an respectivement) [41].

Il n'y a pas de particularité de présentation clinique : tumeur du tronc ou des extrémités, touchant des adultes entre 20 et 50 ans, se présentant sous la forme de plaques infiltrées, violettes, brun-rouge ou couleur chair, surmontées de nodules. Des problèmes diagnostiques peuvent parfois se poser avec les cicatrices chéloïdes chez les patients à peau noire et il ne faut pas hésiter à pratiquer une biopsie au moindre doute.

BIBLIOGRAPHIE

1. BERWICK M, WEINSTOCK MA. Melanoma. Epidemiology trends. In: Balch C,

- Houghton A, Sober A, Soongs S eds. Cutaneous melanoma. 4th Ed. St Louis. Quality Medical publishing, 2003:15-23.
2. SWAN MC, HUDSON BA. Malignant melanoma in South Africans of mixed ancestry: a retrospective analysis. *Melanoma Res*, 2003;13:415-419.
3. PITCHEP, NAO-KOURA G, TCHANGAI-WALLA K. Epidemiology of melanoma in Togo. *Int J Dermatol*, 2005;44 Suppl 1:44-45.
4. CORMIER JM, XING Y, DING M *et al*. Ethnic differences among patients with cutaneous melanoma. *Arch Intern Med*, 2006;166:1907-1914.
5. GARSAUD P, BOISSEAU-GARSAUD AM, OSSONDO M *et al*. Epidemiology of cutaneous melanoma in the West Indies (Martinique). *Am J Epidemiol*, 1998;147:66-68.
6. GIRAUD RM, RIPPEY E, RIPPEY JJ. Malignant melanoma of the skin in black Africans. *S Afr Med J*, 1975;49:665-668.
7. PENNELLO GA, DEVESA S, GAIL M. Association of surface ultraviolet B radiation levels with melanoma and nonmelanoma skin cancer in United States blacks. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000;9:291-297.
8. KOSARY C, RIES L, MILLER B. SEER cancer statistics review, 1976-1992: tables and graphs. Bethesda (MD): National Cancer Institute;1995.
9. BELLOWES CF, BELAFSKY P, FORTGANG IS *et al*. Melanoma in African-Americans: trends in biological behaviour and clinical characteristics over two decades. *J Surg Oncol*, 2001;78:10-16.
10. MUCHMORE JH, MIZUGUCHI RS, LEE C. Malignant melanoma in American black females: an unusual distribution of primary sites. *J Am Coll Surg*, 1996;183:457-465.
11. DIOMANDÉ MI, EFI AB, HONDÉ M *et al*. Malignant melanoma in the Ivory Coast. Epidemiologic and histo-prognostic. Study of 195 cases. *Clin Exp Pathol*, 1999;47:92-95.
12. HUDSON DA, KRIGE JE. Melanoma in black South Africans. *J Am Coll Surg*, 1995;180:65-71.
13. PHAN A, TOUZET S, DALLE S *et al*. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol*, 2006;155:561-569.
14. BAUBION E, GUILLIER A, BOLAC C *et al*. Incidence and Characteristics of Cutaneous Melanoma in Martinique (1996-2015). *J Am Acad Dermatol (soutmis)*.
15. PHAN A, DALLE S, TOUZET S *et al*. Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in a large series of

- 110 cases in a white population. *Br J Dermatol*, 2010;162:765-771.
16. BRAUN RP, THOMAS L, KOLM I *et al*. The furrow ink test: a clue for the dermoscopic diagnosis of acral melanoma vs nevus. *Arch Dermatol*, 2008;144:1618-1620.
 17. DAWES SM, TSAI S, GITTLEMAN H *et al*. Racial disparities in melanoma survival. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:983-991.
 18. FLEMING ID, BARNAWELL JR, BURLISON PE *et al*. Skin cancer in black patients. *Cancer*, 1975;35:600-605.
 19. MUNYAO TM, OTHIENO-ABINYA NA. Cutaneous basal cell carcinoma in Kenya. *East Afr J Med*, 1999;76:97-100.
 20. HALDER RM, BRINGEMAN-SHAH S. Skin Cancer in African Americans. *Cancer*, 1995;75:667-673.
 21. HALDER RM, BANG KM. Skin cancer in blacks in the United States. *Dermatol Clin*, 1988;6:397-405.
 22. ABREO F, SANUSI D. Basal cell carcinoma in North American blacks: clinical and histopathologic study of 26 patients. *J Am Acad Dermatol*, 1991;25 (6 Pt 1): 1005-1011.
 23. MORA RG, BURRIS R. Cancer of the skin in blacks: a review of 128 patients with basal-cell carcinoma. *Cancer*, 1981;47:1436-1438.
 24. ALTMAN A, ROSEN T, TSCHEN JA *et al*. Basal cell epithelioma in black patients. *J Am Acad Dermatol*, 1987;17:741-745.
 25. MATSUOKA LY, SCHAUER PK, SORDILLO PP. Basal cell carcinoma in black patients. *J Am Acad Dermatol*, 1981;4:670-672.
 26. WOOD SG. Basal cell carcinoma in the black population. *Int J Dermatol*, 1995;34:517-518.
 27. LANEHEART WH, SANUSI ID, MISRA RP *et al*. Metastasizing basal cell carcinoma in a stasis ulcer in a black woman. *Arch Dermatol*, 1983;119:587-591.
 28. LAMBERT WC, KASZICA J, CHUNG HR *et al*. Metastasizing basal cell carcinoma developing in a gunshot wound in a black man. *J Surg Oncol*, 1984;27: 97-105.
 29. ORAM Y, ORENGO I, ALFORD E *et al*. Basal cell carcinoma of the scalp resulting in spine metastasis in a black patient. *J Am Acad Dermatol*, 1994;31:916-920.
 30. SCOTTO J, FEARS TR, KRAEMER KH *et al*. Non melanoma skin cancer. In: D.Schottenfeld and JF Fraumeni Jr. *cancer epidemiology and prevention*, Ed.2; Oxford University press, 1996: 1313-1330.
 31. ALAM M, RATNER D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Eng J Med*, 2001;344:975-983.
 32. AMIR H, MBONDE MP, KITINYA JN. Cutaneous squamous cell carcinoma in Tanzania. *Cent Afr J Med*, 1992;38: 439-443.
 33. MCCALL CO, CHEN SC. Squamous cell carcinoma of the legs in African American. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:524-529.
 34. RIPPENTROP JM, JOSLYN SA, KONETY BR. Squamous cell carcinoma of the penis: evaluation of data from Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *Cancer*, 2004;101:1357-1363.
 35. PITCHE P, NAPO-KOURA G, KPODZRO K *et al*. Les carcinomes cutanés primitifs chez le noir africain. Rétrospective de 274 cas histologiquement diagnostiqués au Togo. *Nouv Dermatol*, 1996;15:605-606.
 36. CORDEL N, BONNECARRÈRE L, TRESSIÈRES B. Squamous cell carcinoma in the Afro-Caribbean community: an 11-year retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:1462-1467.
 37. LAZARUS HM, HERZIG RH, BORNSTEIN R *et al*. Metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *JAMA*, 1980;242:1196-1199.
 38. ROWE DE, CAROL RJ, DAY CL. Prognosis factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*, 1992;26:976-990.
 39. GLOSTER HM, NEAL K. Skin cancer in skin of colour. *J Am Acad Dermatol*, 2006;55:741-760.
 40. HINDS GA, HEALD P. Cutaneous T-cell lymphoma in skin of colour. *J Am Acad Dermatol*, 2009;60:359-375.
 41. CRISCIONE VD, WEINSTOCK MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*, 2007;143:854-859.
 42. VERDONCK K, GONZALES E, VAN DOOREN S *et al*. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis*, 2007;7:266-281.
 43. STONE MC, STYLES AR, COCKERELL CJ. Hypopigmented mycosis fungoides: a report of 7 cases and review of the literature. *Cutis*, 2001;67:133-138.
 44. ROUHANI P, FLETCHER CD, DEVESA SS *et al*. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: an analysis of 12144 cases. *Cancer*, 2008;113:616-627.

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

Efficort

Les Laboratoires Bailleul ont repris la commercialisation d'Efficort (acéponate d'hydrocortisone 0,127 %), dermocorticoïde à activité forte. Efficort crème se présente sous 2 formulations différentes : Efficort hydrophile, recommandé pour traiter les lésions aiguës et suintantes, et Efficort lipophile, recommandé pour traiter les lésions squameuses et sèches.

Médicament remboursé, liste I.

J. N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Bailleul

Mises au point interactives – Peau noire

Pathologie du cheveu africain



Ph. ASSOULY
Centre de Santé Sabouraud,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Pour plusieurs raisons, le cheveu dit “africain” ou mieux “affectant les personnes d’ascendance africaine”, mérite une considération spécifique. Ce type de cheveu a des caractéristiques évidentes, le cuir chevelu également, les habitudes de coiffage sont particulières et des pathologies distinctes existent.

Les particularités du cheveu africain

1. Les cheveux

La tige pileaire du cheveu crépu présente une section transversale d’ovale aplati (ou en “D”, en forme de rein, de ruban). Cette forme confère au cheveu des boucles serrées. Des différences de calibre le long de la tige pileaire sont également présentes, avec des torsions dans divers sens le long de son trajet hélicoïdal. En comparaison à un cheveu raide, la résistance est plus faible, l’épaisseur de la cuticule est plus fine. Ainsi, le cheveu est fragilisé en particulier dans les courbures externes, la perte en eau est plus importante.

La densité moyenne des cheveux est inférieure à celle de la peau blanche dite d’origine européenne (sur peau asiatique, la densité est aussi inférieure) : le nombre total de cheveux est de fait moindre (90 000 en moyenne contre 110 000 à 150 000) [1, 2].

La vitesse moyenne de croissance des cheveux sur peau noire est inférieure ($256 \pm 44 \mu\text{m/jour}$) comparée à celle de la peau blanche ($396 \pm 55 \mu\text{m/jour}$). La longueur des cheveux en est réduite, mais surtout du fait de la casse des tiges pileaires et des nœuds (trichonodose).

Souvent groupés par paires, les bulbes pileaires sont asymétriques et le cheveu pousse de manière incurvée dans une direction initialement opposée à sa sortie du cuir chevelu [3]. La tige pileaire est plus sèche : sa capacité à absorber l’eau est inférieure, ce qui augmente sa fragilité en climat à faible hygrométrie. Le coiffage, qui participe à l’emmêlement des cheveux, est ainsi facilité par une humidification.

Pour ce qui concerne la composition de la kératine, aucune différence biochimique n’a été mise en évidence entre les origines ethniques mais il se peut que des différences dans la composition en lipides entre en ligne de compte [3].

L’âge moyen de début du blanchiment est plus tardif (milieu de la quarantaine) sur peau noire que sur peau asiatique (trentaine tardive) ou sur peau d’ascendance européenne (milieu de la trentaine).

2. La sécrétion sébacée

Elle serait supérieure sur une peau noire par rapport à une peau blanche, mais ce fait reste discuté. Quoiqu’il en soit, les

cheveux sont plus secs, le sébum ne parvenant pas à monter correctement le long de la tige pileaire.

3. La flore du cuir chevelu

De manière encore mal déterminée, considérant les caractéristiques de la forme des cheveux et du sébum, la flore du cuir chevelu est probablement différente de celle de la peau blanche ou asiatique. La très fréquente dermatite séborrhéique peut en être une conséquence. Les soins particuliers effectués pour graisser les cheveux modifient probablement aussi cette flore.

4. Difficultés pour les sujets concernés... et pour le médecin

La mode, les habitudes familiales, le désir de marquer son appartenance à une communauté, des contraintes professionnelles mais aussi, bien sûr, les difficultés de coiffage sous des climats où l’hygrométrie est plus réduite poussent les femmes noires ou afro-antillaises à adopter des styles de coiffures particuliers. Une très grande proportion d’alopécies chez la femme noire en est la conséquence, traction et défri-sage, même s’ils sont chacun suffisants, formant dès lors “une association de mal-fauteurs” : les facteurs de prédisposition génétique et les soins néfastes apportés aux cheveux s’allient probablement dans bon nombre d’alopécies [4].

Outre les difficultés pour le patient (souvent une patiente), existent bien sûr des difficultés diagnostiques et thérapeutiques pour le médecin : les critères diagnostiques sont différents de ceux de la peau blanche. Ainsi, certains critères diffèrent par rapport à la peau blanche comme, par exemple, la couleur de l’in-

flammation ou la rareté des cheveux en point d'exclamation dans la pelade. Les renseignements apportés par l'examen dermatoscopique sont également plus difficiles à analyser [5]. L'ajout de produits gras modifie l'aspect clinique des dermatoses en réduisant la visibilité des squames ; ces produits peuvent aussi induire l'apparition d'une folliculite surajoutée. L'association de pathologies alopéciantes, et notamment les facteurs traumatiques surajoutés, complique aussi la démarche diagnostique, que ce soit dans une pelade, une alopecie androgénétique (AAG) ou un lupus. La teigne, même devant des petites plaques alopéciques traînantes sans grande spécificité, doit être évoquée. La présence d'une hyperpilosité mentonnière a moins de valeur que sur une peau blanche en tant que critère d'un hyperandrogénisme.

La carence ferrique est plus fréquente chez les femmes à peau noire par rapport aux femmes à peau blanche ou asiatique. Les myofibromes utérins seraient plus fréquents, ce qui pourrait, dans certains cas, ne pas être étranger à un effluvium télogène.

Prédispositions pathologiques chez les sujets d'ascendance africaine

1. Certaines alopecies sont plus fréquentes dans cette population (sans être l'apanage de la peau noire)

Parmi elles, on citera le lupus érythémateux chronique (dépigmentation secondaire fréquente associée) et la sarcoidose dont l'aspect peut être trompeur. Certains champignons anthropophiles à l'origine d'une teigne affecteront avec prédilection les peaux noires. La dermatite séborrhéique affecterait plus de 80 % des peaux noires, favorisée par l'hyper-séborrhée relative et par le rythme réduit des shampooings. La cellulite disséquante du cuir chevelu affecte dans 48 à 65 % des cas des hommes d'ascendance africaine [6].

2. Les alopecies traumatiques

>>> **La casse des cheveux** est le problème majeur chez les personnes d'ascendance africaine. Celles-ci consultent en considérant que les cheveux ne poussent pas. Cela est lié aux fractures de la tige pileaire, à la trichorrhexie noueuse acquise (TNA) qui en découle. Les méthodes de coiffure, le grattage, le frottement sur les vêtements et l'oreiller en sont les facteurs favorisants. Le test par tiraillement entre nos deux pouces et deux index permet de juger du degré de fragilité acquise des cheveux.

>>> **Les alopecies par traction** n'ont aucune spécificité d'origine ethnique mais sont une cause très fréquente de chute de cheveux chez la femme noire [7]. Les nattes, les tresses plaquées (dites "en rang de maïs") ou non, les enroulements divers, les dreadlocks, la colle ou les clips d'un postiche... sont autant de facteurs traumatisants sur les cheveux. Les extensions ou ajouts majorent par le poids ces facteurs tensionnels délétères. Une douleur peut être présente et exprime une forme de souffrance folliculaire, même si elle n'est pas systématique.

Une inflammation périfolliculaire (mieux observée en dermatoscopie [8]), des pustules peuvent être visibles en phase aiguë. Des gaines coulissantes périlulaires peuvent être notées à distance de l'émergence des cheveux. La persistance, la répétition de la tension font évoluer l'alopecie vers un stade cicatriciel (processus biphasique). Les plaques alopéciques progressent de proche en proche, tirant les cheveux en bordure, donc de façon centrifuge au sein du cuir chevelu, ou centripète en périphérie (cf. *infra* : alopecie marginale). Peuvent persister en zones temporales antérieures, symétriquement, des cheveux un peu plus longs hors de portée de la traction ; il s'agit là du **signe de la frange**.

>>> **Les défrisages** sont une source fréquente d'alopecie chez la femme noire. Ils sont réalisés avec des thioglycolates

(soude) ou de l'hydroxyde de guanidine. Les applications se font parfois de manière artisanale avec des produits dont la composition n'est pas toujours fiable, notamment dans ses concentrations. Le temps de pose n'est également pas toujours parfaitement respecté et il varie selon le mode d'application au sein de la chevelure. Une alopecie brutale (par **brûlure chimique**) peut parfois survenir dans les suites du soin (erreur humaine ou liée au produit) mais le plus souvent la consultation concerne une **alopecie chronique**. La casse est alors importante, liée à de nombreuses lésions sur la tige pileaire consécutives au réarrangement des ponts disulfures de la kératine.

>>> **Les traumatismes thermiques** par le biais de peignes chauffants, de plaques, de sèche-cheveux chauds sont autant de causes de "bubble hair" et de TNA (trichorrhexie noueuse acquise).

>>> **L'alopecie marginale (fig. 1)** : il s'agit là d'une conséquence classique des alopecies d'origine traumatique qui affectent tout particulièrement la périphérie du cuir chevelu, en particulier la zone antérieure. Que ce soient les tractions, les extensions, les défrisages, ces zones subissent en première ligne et de façon répétée les traumatismes. Cette alopecie est de type biphasique. L'arrêt des traumatismes est nécessaire, des greffes de cheveux peuvent être envi-



Fig. 1 : Alopecie marginale chez une femme d'ascendance africaine.

Mises au point interactives – Peau noire

sagées car le minoxidil présente ici un intérêt très limité.

Cesser ces facteurs traumatiques est difficile pour une femme d'ascendance africaine. Une "transition" est mise en balance avec un "big chop" (coupe sévère en attente de la repousse). Sont nécessaires l'utilisation de peignes à dents larges, un rythme de shampooings limité mais au moins toutes les 2 semaines, en alternance avec l'utilisation de conditionneurs ("co-washing", "low poo"...), de produits siliconés, une protection nocturne de la chevelure.

3. L'alopecie centrale centrifuge cicatricielle du vertex

L'alopecie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV) [9-11] est la première cause d'alopecie cicatricielle chez les femmes noires américaines. Elle touche beaucoup plus fréquemment les femmes afro-américaines que sud-africaines [12]. Elle a été nommée successivement syndrome du peigne chaud, puis syndrome de dégénérescence folliculaire qui sont des appellations inadaptées et obsolètes. Elle affecte presque exclusivement les femmes adultes à peau noire et est assez bien définie par son nom (**fig. 2**) : début sur le vertex, évolution centrifuge, cicatricielle (primaire, de type lymphocytaire). En bordure, peuvent être notées une inflammation, principalement péri-



Fig. 2 : Alopecie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV).

folliculaire, voire des pustules en phase très inflammatoire.

Plus rarement, l'ACCCV peut apparaître sous forme de plaques multiples [13]. Le diagnostic est clinique. L'aspect dermatoscopique élimine d'autres pathologies mais est peu spécifique. Une confirmation histologique peut être utile afin d'aider à la différencier le cas échéant d'un lichen plan pilaire, voire d'une folliculite décalvante. Une classification a été proposée [5].

La discussion reste ouverte quant aux origines de cette pathologie : cause purement traumatique [9, 14-17], cause précise non encore connue sur un terrain génétique spécifique [18] (mais il semble que son apparition soit davantage liée à des habitudes de coiffage qu'à des causes génétiques). Quoiqu'il en soit, un terrain particulier et des facteurs traumatiques délétères entrent en ligne de compte dans l'apparition et/ou la pérennisation de l'alopecie. L'arrêt de tout facteur traumatique (défrisage, traction, chaleur) est le point le plus important pour tenter d'en cesser l'évolution.

Outre l'arrêt des traumatismes inducteurs, le traitement repose classiquement sur les tétracyclines *per os*, les dermocorticoïdes, sans que la preuve de leur efficacité n'ait cependant été établie [19]. Nous n'avons pas de recul sur la pérennité des implants capillaires.

4. La folliculite fibrosante occipitale

Cette pathologie fréquente (**fig. 3**) apparaît en particulier sur les peaux d'ascendance africaine, mais pas nécessairement. Elle survient plus volontiers chez l'homme du fait du rasage mais peut aussi apparaître chez la femme. Les papules, plus ou moins étendues (parfois jusqu'au vertex), ont tendance à devenir pustuleuses et peuvent parfois donner naissance à des chéloïdes. L'appellation "acné chéloïdienne" paraît doublement obsolète et inadaptée. Une prédisposition génétique semble à suspecter,



Fig. 3 : Folliculite fibrosante occipitale étendue.

comme dans la pseudo-folliculite de la barbe (dans ce cas favorisée par le polymorphisme A12T du gène *K6hf* [20] qui confère un risque relatif multiplié par 6). Le traitement classique associe avant tout un arrêt du rasage ainsi que des cyclines *per os* en phase inflammatoire, des injections *in situ* de corticoïdes retard, parfois l'emploi d'un laser épilatoire.

5. L'alopecie lipodémateuse

Cette entité est discutée : il n'est pas certain que le caractère lipodémateux – ou plutôt simplement lipomateux – du cuir chevelu, c'est-à-dire l'épaississement hypodermique qui rend le cuir chevelu épais (> 1 cm) et de consistance cotonneuse (**fig. 4**),



Fig. 4 : Alopecie lipodémateuse apparue sur une ACCCV. Noter l'aspect dépressible "cotonneux" du cuir chevelu.

soit la cause de l'alopecie [21-23]. Il semble plus probable que cette évolution soit la conséquence d'une inflammation ou d'un traumatisme et s'associe ainsi à diverses pathologies [24] : alopecie traumatique, ACCCV, trichotillomanie, lupus érythémateux chronique, etc. C'est beaucoup plus souvent sur une peau noire (homme ou femme) que sur une peau blanche qu'apparaît ce caractère lipomateux. Il n'existe pas de traitement spécifique à cette pathologie.

Nous ne pouvons négliger le fait que le cheveu africain constitue également un marché financier important auquel industriels, magazines et instituts s'intéressent de très près (par exemple, 70 à 80 % des femmes noires défrisent leurs cheveux aux États-Unis). Or la douceur, la qualité des produits et des soins mises en avant ne correspondent pas toujours à la réalité. Par ailleurs, la modification de la forme des cheveux destinée à les rendre raides n'est pas sans conséquence. La gestion de la coiffure n'est pas facile chez la femme d'ascendance africaine et aboutit parfois à trouver un compromis avec les patientes.

Un autre point important relevé par plusieurs études est le risque d'obésité accru chez la jeune fille d'ascendance africaine : elle peut en effet considérer le temps passé et le coût à réaliser des soins pour sa chevelure et son altération liée à la sudation engendrée par le sport [25, 26].

BIBLIOGRAPHIE

1. SPERLING LC. Hair density in African Americans. *Arch Dermatol*, 1999;135: 656-658.
2. LOUSSOUARN G, LOZANO I, PANHARD S *et al*. Diversity in human hair growth, diameter, colour and shape. An in vivo study on young adults from 24 different ethnic groups observed in the five continents. *Eur J Dermatol*, 2016;26:144-154.
3. MITEVA M, TOSTI A. 'A detective look' at hair biopsies from African-American patients. *Br J Dermatol*, 2012;166: 1289-1294.
4. PETIT A, REYGAGNE P. Alopecies particulières aux femmes noires. *Ann Dermatol Venerol*, 2006;133:891-898.
5. OLSEN EA, CALLENDER V, SPERLING L *et al*. Central scalp alopecia photographic scale in African American women. *Dermatol Ther*, 2008;21:264-267.
6. BADAOUÏ A, REYGAGNE P, CAVELIER-BALLOY B *et al*. Dissecting cellulitis of the scalp: a retrospective study of 51 patients and review of literature. *Br J Dermatol*, 2016;174:421-423.
7. KLUGER N, CAVELIER-BALLOY B, ASSOULY P. Alopecie par traction. *Ann Dermatol Venerol*, 2013;140:304-314.
8. ASSOULY P. Dermatoscopie des cheveux et du cuir chevelu. *Ann Dermatol Venerol*, 2012;139:652-667.
9. GATHERS RC, JANKOWSKI M, EIDE M *et al*. Hair grooming practices and central centrifugal cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2009;60:574-578.
10. GATHERS RC, LIM HW. Central centrifugal cicatricial alopecia: past, present, and future. *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60:660-668.
11. MAHÉ A. Scarring alopecia and ethnicity. *Arch Dermatol*, 2001;137:374-375.
12. KHUMALO NP, GUMEDZE F. Traction: Risk Factor or Co-incidence in Central Centrifugal Cicatricial Alopecia? *Br J Dermatol*, 2012;167:1191-1193.
13. MITEVA M, TOSTI A. Central Centrifugal Cicatricial Alopecia Presenting with Irregular Patchy Alopecia on the Lateral and Posterior Scalp. *Skin Appendage Disord*, 2015;1:1-5.
14. KÉÏTA S, FAYE O, KANÉ BDM *et al*. Hair care and hair styles in women in Bamako, Mali. *Int J Dermatol*, 2005;44 Suppl 1:26-29.
15. SUCHONWANIT P, HECTOR CE, BIN SAIF GA *et al*. Factors affecting the severity of central centrifugal cicatricial alopecia. *Int J Dermatol*, 2016;55:e338-343.
16. OLSEN EA. Female pattern hair loss and its relationship to permanent/cicatricial alopecia: a new perspective. *Investig Dermatol Symp Proc*, 2005; 10:217-221.
17. LUTHER N, DARVIN ME, STERRY W *et al*. Ethnic differences in skin physiology, hair follicle morphology and follicular penetration. *Skin Pharmacol Physiol*, 2012;25:182-191.
18. DLOVA NC, JORDAAN FH, SARIG O *et al*. Autosomal dominant Inheritance of central centrifugal cicatricial alopecia in black South Africans. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:679-682.
19. EGINLI A, DOTHARD A, BAGAYOKO CW *et al*. A Retrospective Review of Treatment Results for Patients With Central Centrifugal Cicatricial Alopecia. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:317-320.
20. WINTER H, SCHISSEL D, PARRY DA *et al*. An unusual Ala12Thr polymorphism in the 1A alpha-helical segment of the companion layer-specific keratin K6hf: evidence for a risk factor in the etiology of the common hair disorder pseudo-folliculitis barbae. *J Invest Dermatol*, 2004;122:652-657.
21. COSKEY RJ, FOSNAUGH RP, FINE G. Lipedematous alopecia. *Arch Dermatol*, 1961;84:619-622.
22. GARN SM, SELBY S, YOUNG R. Scalp thickness and the fat-loss theory of balding. *AMA Arch Derm Syphilol*, 1954;70:601-608.
23. MARTÍN JM, MONTEAGUDO C, MONTESINOS E *et al*. Lipedematous scalp and lipedematous alopecia: a clinical and histologic analysis of 3 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2005;52:152-156.
24. HIGH WA, HOANG MP. Lipedematous alopecia: an unusual sequela of discoid lupus, or other co-conspirators at work? *J Am Acad Dermatol*, 2005;53 (2 Suppl 1):S157-161.
25. WOOLFORD SJ, WOOLFORD-HUNT CJ, SAMI A *et al*. No sweat: African American adolescent girls' opinions of hairstyle choices and physical activity. *BMC Obes*, 2016;3:31.
26. HUEBSCHMANN AG, CAMPBELL LJ, BROWN CS *et al*. "My hair or my health:" Overcoming barriers to physical activity in African American women with a focus on hairstyle-related factors. *Women Health*, 2016;56:428-447.

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

Questions flash – Peau noire

Photodermatoses sur peau foncée. Ça existe ?

→ C. DERANCOURT

CHU de Martinique, Centre Hospitalier La Meynard, FORT-DE-FRANCE.

Dans notre pratique dermatologique aux Antilles françaises, nous n'avons pas l'expérience des photodermatoses idiopathiques sur peau noire. Une petite enquête, menée auprès des dermatologues libéraux de Martinique ainsi qu'auprès du Groupe thématique Peau Noire de la Société Française de Dermatologie, amène la même conclusion. L'analyse de la littérature sur ce sujet est pauvre. Il n'y a pas de données africaines. Il existe une seule grande série (2 articles) rétrospective, monocentrique, américaine [1, 2]. Les principales conclusions sont que la plupart des photodermatoses sont de fréquence comparable, que l'on observe davantage de cas de lucite polymorphe sur peau noire que sur peau blanche, et qu'à l'inverse les porphyries et les cas de phototoxicité sont plus fréquents sur peau blanche. Mais le caractère monocentrique, rétrospectif et strictement américain relativise les conclusions de ces deux articles. Par



Fig. 1 : Chéilite lupique.



Fig. 2 : Dépigmentation post-inflammatoire dans le cadre d'un lupus.

ailleurs, la définition de la lucite polymorphe n'est pas homogène et inclut sans doute en Amérique la lucite estivale bénigne et des cas de prurigo.

En revanche, les phototoxicités médicamenteuses sont fréquentes sur peau noire. Les photodermatoses secondaires, en particulier aux maladies systémiques de type lupus, peuvent être tout à fait impressionnantes, avec des aspects particuliers comme la chéilite lupique (fig. 1) ou les zones dépigmentées post-inflammatoires (fig. 2). Nous avons pu observer plusieurs cas d'érythème pellaéroïde. L'hyperpigmentation ne semble pas non plus être un facteur protecteur vis-à-vis par exemple des phytophotodermatoses. Enfin, nous avons pu observer des cas de dermatite actinique chronique tout à fait impressionnants.

BIBLIOGRAPHIE

1. KERR HA, LIM HW. Photodermatoses in African Americans : a retrospective analysis of 135 patients over a 7-year period. *J Am Acad Dermatol*, 2007; 57:638-643.
2. NAKAMURA M, HENDERSON M, JACOBSEN G et al. Comparison of photodermatoses in African-Americans and Caucasians: a follow-up study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2014;30: 231-236.

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

Comment ne pas passer à côté d'une lèpre ?

→ M. JACHET

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La prévalence de la lèpre diminue progressivement dans de nombreux pays, mais on dépiste encore près de 200 000 nouveaux cas chaque année dans le monde. En France métropolitaine, de nouveaux cas sont régulièrement diagnostiqués, majoritairement chez des migrants originaires de pays d'endémie mais également chez des Français originaires des départements d'outre-mer (DOM) ou chez des métropolitains ayant séjourné en pays d'endémie.

La présentation clinique initiale de la lèpre étant cutanée dans près de 90 % des cas, le rôle des dermatologues est important pour faire le diagnostic, mais encore faut-il y penser !

Les manifestations dermatologiques sont polymorphes, reflétant les capacités immunologiques naturelles vis-à-vis de *M. leprae*. Ce polymorphisme a été parfaitement décrit dans la classification de Ridley et Jopling, établie selon des critères cliniques, histologiques, bactériologiques et immunologiques. Elle distingue les formes tuberculoïdes paucibacillaires (polaire [TT] ou *borderline* [BT]), les formes lépromateuses multibacillaires (polaire [LL] ou *borderline* [BL]) et les formes *borderline borderline* (BB).

Plusieurs tableaux cliniques évocateurs sont à connaître. Le premier est la présence de lésions maculeuses hypochromiques ou de lésions infiltrées érythémateuses en placards parfois annulaires non centrifuges ou de lésions nodulaires non inflammatoires. Devant des lésions hypochromiques, les diagnostics différentiels à évoquer sont : des eczématides hypochromiantes, une dermatite séborrhéique hypochro-

miente, une hypochromie post-dépigmentation locale, un mycosis fongoïde hypopigmenté, une hypomélanoïse maculeuse confluyente et progressive, une sarcoïdose et, plus rarement, un pityriasis *versicolor* ou une hypopigmentation post-inflammatoire.

Un signe majeur pathognomonique de la maladie est l'hypoesthésie ou l'anesthésie des lésions. Ce signe devrait à lui seul permettre en théorie de faire le diagnostic de certaines formes de la maladie. Cependant, il n'est présent que dans les formes tuberculoïdes, au cours desquelles les filets nerveux sont détruits par l'infiltrat épithélioïde. Il n'existe pas ou peu dans les formes lépromateuses.

Un autre tableau évocateur, plus rare, est celui d'un érythème noueux lépreux. La lèpre, dans sa forme lépromateuse, est une étiologie des érythèmes noueux. Volontiers récidivant, il peut être inaugural mais, généralement, il apparaît sous traitement antibacillaire. Il réalise typiquement un tableau d'érythème noueux avec fièvre, nodules dermo-hypodermiques diffus sur tout le corps, névrites douloureuses et plus ou moins déficitaires, arthralgies ou arthrites, parfois accompagnés d'autres symptômes extra-cutanés.

Le dernier tableau est celui de mal perforant plantaire (MPP), dont la lèpre est une des causes principales dans les pays d'endémie. Témoin d'une atteinte généralement ancienne et évoluée, le MPP lépreux est le plus souvent associé à d'autres manifestations cutanées et surtout névritiques (anesthésie plantaire, déformations osseuses).

Étant donné le grand polymorphisme des lésions cutanées décrites au cours de la lèpre (lésions vitiligoïdes, ulcérées, bulleuses...), la maladie devrait être évoquée chez tous les patients originaires ou ayant séjourné en pays d'endémie quelle que soit leur origine et quelles que soient l'ancienneté et la durée de séjour. La place des dermatologues dans leur

dépistage est fondamentale pour assurer une prise en charge adaptée et précoce afin de prévenir et limiter l'apparition de séquelles neurologiques parfois irréversibles, responsables d'incapacités et de handicap. Alors, pensons-y !

POUR EN SAVOIR PLUS

- BOISSEAU-GARSAUD AM, VEZON G, HELENON R *et al.* High prevalence of vitiligo in lepromatous leprosy. *Int J Dermatol*, 2000;39:837-839.
- BONNECARRERE L, FABRE I, CORDEL N. Le vitiligo : un nouveau signe d'état réactionnel ? *Bull. de l'ALLF* n° 28, juin 2013.
- BAKSHI N, RAO S, BATRA R. Bullous Erythema Nodosum Leprosi as the First Manifestation of Multibacillary Leprosy: A Rare Phenomenon. *Am J Dermatopathol*, 2017;39:857-859.
- ROCHA RH, EMERICH PS, DINIZ LM *et al.* Lucio's phenomenon: exuberant case report and review of Brazilian cases. *An Bras Dermatol*, 2016;91(5 suppl 1): 60-63.

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

Acné sur peau noire

→ C. FITOUSSI

Cabinet de Dermatologie, PARIS.

Sil'acné est, comme en dermatologie générale, le motif le plus courant de consultation des patients à peau noire, c'est aussi le plus déroutant en raison de particularités cliniques, évolutives et thérapeutiques. De plus, la demande des patients est tournée avant tout vers la conséquence la plus visible – les hyperpigmentations per- et post-inflammatoires – avec une tendance à minorer l'importance du traitement de l'acné lui-même sur l'importance duquel il faut insister. À cela contribue également une importante offre cosmétologique "anti-taches" qui explique par ailleurs que le dermatologue soit consulté tardivement et après des essais infructueux – voire aggravants – de produits portés par un marketing fructueux.

>>> **Au niveau séméiologique**, l'absence d'érythème et l'évolution rapidement pigmentogène transforment l'aspect habituel en tableau de taches de taille variable, plus ou moins foncées selon leur ancienneté, avec peu de lésions élémentaires.

>>> **Au niveau évolutif**, si la majorité des cas est post-pubertaire, il n'est pas rare d'observer des cas d'apparition précoce et/ou d'évolution très prolongée, ce qui rend l'acné, de fait, plus fréquente.

>>> **Au niveau étiologique**, il faut tenir compte du rôle du changement de mode de vie et des habitudes cosmétiques.

>>> **Au niveau de la prise en charge**, tout en tenant compte de la demande essentiellement symptomatique, le traitement médical est le même qu'en dermatologie générale, s'appuyant surtout sur les traitements systémiques – antibiotiques, isotrétinoïne ± hormonaux – en raison de l'hyperréactivité de la peau noire sous nos climats qui la rend souvent intolérante aux topiques anti-acnéiques. L'atténuation des hyperchromies sera le meilleur témoin de l'évolution.

Enfin, encore plus que pour tout autre patient, une écoute empathique et disponible est indispensable, avec un retour toujours gratifiant.

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

Traitements lasers et peaux foncées

→ T. FUSADE

Cabinet de Dermatologie, PARIS.

Parmi les 3 chromophores présents naturellement dans la peau (hémoglobine, mélanine et eau), la particularité de la mélanine est d'avoir le spectre d'absorption photonique le plus large, s'étendant de 300/400 nm à plus de

Questions flash – Peau noire

1 000 nm, soit des ultraviolets longs aux infrarouges en couvrant tout le spectre de la lumière visible. C'est dans ce même spectre qu'émettent la majorité des lasers vasculaires, des lasers épilatoires et pigmentaires ainsi que la totalité des lumières pulsées.

Chez les patients à phototype élevé, le nombre de mélanocytes présents au niveau de la basale épidermique est sensiblement le même que chez les populations caucasiennes. Il existe, en revanche, une charge beaucoup plus importante en mélanine au sein de ces mélanocytes ainsi que dans les kératinocytes qui en dépendent : les mélanosomes y sont à la fois plus grands, plus chargés en mélanine mais aussi présents en plus grande quantité.

Tous les lasers obéissent à un effet "éponge" : plus la quantité d'un chromophore cutané avec lequel le laser est susceptible d'interagir est importante, plus il absorbera, pour une même fluence, l'énergie délivrée.

Dans le cas de phototype élevé, la majorité des lésions traitées par laser étant en situation dermique, il faut pour les atteindre traverser l'épiderme et y rencontrer des quantités importantes de mélanine qui vont absorber une grande partie de l'énergie du tir laser. Cette situation va provoquer, par absorption épidermique accrue, des lésions indésirables et non contrôlées : cloques, désépidermisation et cicatrices. Corollaire, la diminution de la quantité d'énergie parvenue au derme diminue l'efficacité du traitement. C'est pour cette raison que les traitements par laser pigmentaire ou épilatoire, qui travaillent dans le spectre d'absorption de la mélanine, mais aussi par laser vasculaire ou lampe flash n'apportent que peu de résultats au prix d'effets secondaires importants et de risques cicatriciels non négligeables.

À l'inverse, les lasers dont le spectre d'émission est déplacé dans les zones où la mélanine absorbe peu peuvent être

utilisés : lasers Nd:YAG épilatoire et vasculaire à 1 064 nm, laser YAG déclenché de détatouage à 1 064 nm, lasers infrarouges et fractionnés non ablatifs. Plus simplement, on peut donc considérer que tous les lasers émettant au-dessus de 1 000 nm pourront être utilisés sur des phototypes 4 et 5.

Les lasers photoablatifs émettent également dans les infrarouges : 2 940 nm pour l'Erbium et 10 600 nm pour le CO₂. Ils n'ont donc aucune interaction avec la mélanine, leur chromophore cible étant l'eau intra- et extracellulaire. Ainsi, il n'y a pas plus de risque de rencontrer une achromie sur un phototype clair qu'élevé, les mélanocytes n'étant pas plus fragiles dans un cas que dans l'autre. Les hypochromies à profondeur d'abrasion "raisonnable", c'est-à-dire au niveau des dermes papillaire et réticulaire superficiel, restent limitées et le plus souvent transitoires.

Le dernier problème rencontré sur les peaux foncées est celui de l'hyperpigmentation réactionnelle post-inflammatoire. Elle est constante en cas de phototype élevé et le patient doit en avoir été informé au préalable. En revanche, elle n'est pas définitive mais peut nécessiter plusieurs mois pour s'estomper favorablement, aidée par l'application quotidienne d'un trio de Kligman.

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

Kératodermie acrale ou acrokératodermie en mosaïque

→ E. BOURRAT

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La kératodermie acrale ou acrokératodermie (AKD) est définie par un épaissement anormal permanent de la

couche cornée (hyperkératose) des extrémités des membres (mains et pieds). On parle de :

- **kératodermie palmoplantaire (KPP)** quand l'hyperkératose touche les paumes et les plantes ;
- **acrokératodermie marginale** quand l'hyperkératose concerne les zones dites transgredientes des extrémités, c'est-à-dire les bords latéraux des mains, des pieds, des doigts et des orteils, la face antérieure des poignets et la zone cutanée en regard des talons d'Achille ;
- **acrokératodermie inversée** quand le trouble de la kératinisation concerne le dos des pieds et des mains [1].

En 2007, une étude prospective multicentrique portant sur l'examen systématique des mains chez plus de 9 000 patients [2] constatait une prévalence de l'AKD plus élevée dans la population d'ascendance africaine (3,87 %) comparée à celle retrouvée chez les sujets d'autre origine (0,04 %). Ces acrokératodermies "africaines" étaient au nombre de 4 et déjà rapportées dans la littérature :

>>> Une KPP *stricto sensu* diffuse peu spécifique.

>>> Une autre KPP *stricto sensu* mais ponctiforme très spécifique : la kératodermie palmoplantaire ponctuée des plis (KPP) qui est décrite presque exclusivement dans la population d'origine africaine, avec une fréquence variant de 0,5 à 50 % en fonction des études [3]. Dans cette KPP ponctiforme, contrairement à la KPP ponctuée de type IA (KPP de Buschke-Fischer-Brauer, mutation AD de gène AAGAB) ou de type II (porokératose PP), les ponctuations concernent uniquement les plis des paumes et des doigts et ne surviennent pas hors plis.

>>> Une acrokératose marginale ponctiforme également très spécifique et rapportée plus souvent sur les phototypes foncés : l'acrokératoélastoïdose (AKE, synonyme : hyperkératose focale acrale) caractérisée par des papules millimétriques monomorphes, à surface lisse

ou kératosique, étendues à tout ou partie des zones transgredientes des mains et des pieds. L'atteinte histologique des fibres élastiques n'est pas constante dans cette pathologie et la biopsie est inutile compte tenu d'un aspect sémiologique pathognomonique [4].

>>> Une acrokératose inversée focale : il s'agit, dans la plupart des cas, de coussinets des phalanges définis par un épaississement fibreux nodulaire, mou, mobile, couleur peau normale ou pigmenté ou encore jaunâtre, localisé sur les articulations interphalangiennes plus souvent que sur les intermétacarpo (tarso) phalangiennes. La surface est plus souvent lisse que kératosique. Des traumatismes mécaniques peuvent aggraver la symptomatologie mais peuvent être parfois totalement absents.

>>> La kératose acrale en mosaïque est, à l'inverse, exceptionnelle. Il s'agit d'une pachydermie pigmentée et pavimenteuse du dos des mains et des pieds qui, malgré un aspect clinique proche d'une lichénification, n'est pas toujours associée à un frottement ou à un grattage chronique.

Fait marquant de cette étude venant confirmer quelques cas de la littérature [4], ces acrokératodermies pouvaient exister de façon isolée (60 % des cas) mais étaient volontiers associées entre elles (29 % des patients avec 2 AKD, 11 % avec 3). Les coussinets des phalanges étaient toujours associés à une autre AKD et la KPPP + l'AKE représentaient l'association la plus fréquente. Depuis cette étude, nous avons vu de façon non exceptionnelle des patients avec les 4 formes d'AKD.

Les particularités épidémiologiques, le fréquent *continuum* entre une peau normale et une acrokératodermie *a minima* et le chevauchement/regroupement de ces 4 AKD sont en faveur d'un mécanisme physiopathologique commun. Malgré le caractère acquis tardivement et le rôle révélateur ou aggravant des trau-

matismes mécaniques, la fréquence des cas familiaux (avec transmission de type autosomique dominant) plaide en faveur d'une prédisposition génétique de cette AKD africaine.

Plus récemment, 3 cas d'aïnhum ont été rapportés chez des sujets africains qui ne compliquaient pas une pathologie infectieuse, vasculaire, traumatique ou neurologique, ni une kératodermie palmoplantaire acquise ou génétique classiquement mutilante et bien caractérisée sur le plan moléculaire : Vohwinkel, KPP à loricrine, KPP des ichtyoses lamellaires transglutaminase membranaire 1 et des épidermolyses bulleuses. Bien qu'étiquetés aïnhums primitifs, ces sillons contractifs du pli digito-plantaire du 5^e orteil, à évolution progressive vers l'amputation spontanée, survenaient, dans tous les cas, dans un contexte d'acrokératodermie africaine unique ou multiple [5]. L'aïnhum dit vrai ou primitif pourrait donc en fait s'intégrer dans le spectre des AKD africaines, renforçant le concept unitaire et génétiquement déterminé de ce groupe de pathologies.

En conclusion, l'AKD africaine est définie par l'association variable et inconstante d'une KPP diffuse, d'une KPPP, d'une AKE et de coussinets des phalanges (ou plus exceptionnellement une kératose acrale en mosaïque) survenant chez un patient d'origine africaine, souvent dans un contexte familial autosomique dominant. Cette AKD est susceptible de se compliquer d'un aïnhum qui doit être diagnostiqué précocement et pris en charge chirurgicalement. L'AKD africaine est une KPP probablement génétique dont le *substratum* moléculaire n'est pas encore connu.

Dans tous les cas, ces KPP, malgré leur caractère parfois discret, ont un retentissement rarement fonctionnel (douleurs de la KPPP) mais plus souvent esthétique, psychologique et social. Leur évolution est toujours très chronique et les traitements kératolytiques ou visant

à améliorer la cornification (rétinoïdes) sont soit inefficaces (traitements locaux), soit peu acceptables au long cours (rétinoïdes systémiques).

BIBLIOGRAPHIE

1. BOURRAT E. Keratosis palmoplantaris in black skin. *Ann Dermatol Venereol*, 2006;133:917-923.
2. BOURRAT E, CABOTIN PP, BACCARD M *et al*. Palmoplantar keratodermas in black patients (Fitzpatrick skin phototype V-VI) of African descent: a multicentre comparative and descriptive series. *Br J Dermatol*, 2011;165:199-228.
3. PENAS E, RIOS-BUCETA L, SANCHEZ-PEREZ J *et al*. Keratosis punctata of the palmar creases: case report and prevalence study in caucasians. *Dermatology*, 1994;188:200-202.
4. KHERA P, SHIFERMAN G, ENGLISH JC. Concurrent punctate keratosis of the palmar creases and focal acral hyperkeratosis. *Cutis*, 2008; 81:348-350.
5. KOUDOUKPO C, BOURRAT E, RAUSKY J *et al*. Ainhum and "African acral keratoderma": three cases. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:170-175.

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

Injecter les chéloïdes : c'est facile !

→ O. COGREL

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

Injecter les chéloïdes, c'est facile et ça marche ! À condition de bien sélectionner les patients, de bien maîtriser les techniques d'injection, de bien connaître les produits et, enfin, de les combiner à d'autres traitements, en particulier la compression et les lasers vasculaires.

■ Quels patients ?

Le spectre des chéloïdes varie des formes mineures aux formes extrêmement

■ Questions flash – Peau noire

sévères observées sur peau noire et relevant d'une prise en charge spécialisée. Au sein de ces cicatrices pathologiques, on distingue les cicatrices hypertrophiques cantonnées aux limites d'une plaie chirurgicale, des chéloïdes, véritables tumeurs évolutives le long des lignes de tension qui s'exercent autour d'elles. Ces chéloïdes peuvent être post-chirurgicales (chirurgie cardiaque ou otoplastie pour oreilles décollées) mais elles surviennent assez souvent spontanément, soit après un traumatisme mineur, soit après une folliculite, une varicelle ou une acné thoracique ou mandibulaire.

Les injections intralésionnelles (IL) de corticoïdes (CTC) retard sont proposées dans notre centre pour les cicatrices hypertrophiques ou les chéloïdes (**fig. 1**), en dehors des formes très évoluées et diffuses et des brides cicatricielles. Les chéloïdes du lobule de l'oreille ou rétro-auriculaires sont assez résistantes aux injections et relèvent dans notre pratique plutôt d'une excision tangentielle associée à une cryochirurgie.

■ Quand injecter ?

Il existe dans la littérature des recommandations qui proposent une prise en charge en fonction du type de cicatrice [1]. Ces recommandations sont basées sur des études, de méthodologie souvent discutable, avec un suivi toujours très limité. Les injections IL de CTC retard sont validées après compression et gel de silicone pour les cicatrices hypertrophiques linéaires ou en première intention pour les formes mineures et majeures. Le rythme d'injections préconisé est mensuel pendant 6 à 12 mois. Une reprise chirurgicale est proposée au-delà d'un an de traitement, y compris pour les cicatrices hypertrophiques linéaires. Dans notre expérience, une reprise chirurgicale (toujours associée à un autre traitement prophylactique) doit être proposée avec une très grande prudence en raison du risque important de récurrence et d'aggravation. Dans notre centre, elles ne sont discutées qu'au cas par cas après discussion de type réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en présence des patients, de chirurgiens plasticiens et de radiothérapeutes. Pour

les cicatrices hypertrophiques linéaires, la reprise chirurgicale n'est envisagée que très rarement car elle ne garantit pas une amélioration cosmétique substantielle de la cicatrice, même en cas de traitement précoce par laser ou d'injections à l'ablation des fils.

■ Quel traitement injecter ?

Les CTC retard sont utilisés pour leur action anti-inflammatoire et antiproliférative. L'acétonide de triamcinolone est le traitement de référence. Il en existe deux formes disponibles en France, à la concentration de 40 mg/mL. Il faut varier la concentration en fonction de l'épaisseur de la cicatrice en diluant le produit avec de la lidocaïne ou du sérum physiologique (10 mg/mL pour une cicatrice linéaire de thyroïdectomie, de nævus ou de lifting par exemple ; 20 mg/mL pour une cicatrice hypertrophique linéaire plus épaisse ou des chéloïdes mineures sur le tronc ou les membres ; 40 mg/mL pour les formes majeures).

L'injection doit rester strictement intrachéloïdienne en raison du risque d'atrophie cutanée et sous-cutanée. L'injection hypodermique expose au risque de lipoatrophie parfois extensive et régressant très lentement. L'injection trop superficielle induit une atrophie cutanée et des télangiectasies souvent bien corrigées par du laser vasculaire ainsi qu'une hypochromie prolongée chez les sujets à peau noire. Le passage systémique est possible et les effets indésirables d'une corticothérapie générale sont parfois rapportés en cas d'injections itératives.

En cas d'échec ou d'efficacité partielle des CTC retard ou pour les formes plus sévères, des injections de 5-fluorouracile (5-FU) à la concentration de 5 mg/mL ou de bléomycine à 1 mg/mL peuvent être proposées. L'association 5-FU-CTC retard est supérieure aux CTC seuls [2]. L'injection d'antimétabolites expose à un risque de nécrose ou d'hyperpigmentation.



Fig. 1 : Chéloïde sternale avant et après injection d'acétonide de triamcinolone associée à du laser colorant pulsé (noter les télangiectasies résiduelles pouvant être traitées par laser Nd:YAG).

■ Comment injecter ?

En raison du caractère douloureux de l'injection, toute cicatrice doit faire l'objet d'une anesthésie locale préalable dans le tissu sous-cutané péri- et sous-chéloïdien. L'application d'un anesthésique topique est possible mais non suffisante. L'injection doit être rétrotraçante, à l'aiguille strictement intrachéloïdienne, par tunnellisation sur toute sa hauteur. Il faut veiller à conserver un seul orifice d'entrée dans la cicatrice afin d'éviter l'effet "pomme d'arrosoir". Le calibre de l'aiguille varie en fonction de la taille et de l'épaisseur de la chéloïde [3].

Les injections à l'aiguille sont associées à des injections au Dermojet en périphérie pour limiter le risque d'effet paradoxal observé parfois après des injections rétrotraçantes. Les injections au Dermojet sont aussi pratiquées pour les chéloïdes rondes, de petite taille (post-acné, post-folliculite). Ces injections sont associées au laser vasculaire (colorant pulsé ou Nd:YAG) *long pulse* en fonction du phototype. Il ne faut pas hésiter, si possible, à faire aussi une épilation laser dans les zones pileuses car les folliculites sous-chéloïdiennes pérennisent les lésions.

BIBLIOGRAPHIE

1. MEAUME S, LE PILLOUER-PROST A, RICHERT B *et al.* Management of scars: updated practical guidelines and use of silicone. *Eur J Dermatol*, 2014;24:435-443.
2. DAROUGHEH A, ASILIAN A, SHARIATI F. Intralesional triamcinolone alone or in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *Clin Exp Dermatol*, 2009; 34:219-223.
3. COGREL O. Intralesional corticosteroid injections for pre-sternal keloids. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:707-709.

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

Peau sèche, prurit : que dit la littérature ?

→ J. GOTTLIEB

Service de Dermatologie,
Hôpitaux Saint-Louis, Lariboisière et Bicêtre,
PARIS.

La première question à laquelle il faut répondre est : "Y a-t-il une différence entre peau blanche et peau noire ?", en dehors de la simple différence, connue, de répartition de la mélanine au sein de l'épithélium et de sa qualité (eumélanine/phaeomélanine). La réponse à cette question nécessiterait déjà de savoir comment différencier une peau blanche d'une peau noire, ce qui fait appel à la notion d'ethnicité dont les critères d'appartenance manquent cruellement (cf. *classification Eurasian/Far East Asian, Negro African, Negro American...*). Ensuite, aucune étude de la peau ne peut s'affranchir, outre l'ethnicité, de la part culturelle, là encore potentiellement différente au sein de la même "ethnie", ainsi que de la part d'acclimatation aux facteurs d'environnement (il est différent d'étudier une peau noire en Afrique que la même peau en Europe, du fait notamment d'une hygrométrie totalement différente, avec un fonctionnement enzymatique modifié en parallèle).

Les résultats qui ressortent de plusieurs études, et qui semblent donc être valides, sont qu'il n'y a pas de variation majeure dans la composition de la couche cornée [1, 2]. La jonction dermo-épidermique serait plus circonvoquée (donc plus longue) sur peau noire et – plus intéressant en matière de prurit – les granules des mastocytes (dont la tryptase) seraient plus grands dans les peaux noires [3].

Il ne sera pas question dans ce résumé des disparités génomiques, socio-économiques ou géographiques qui peuvent exister et majorer le prurit principalement sur peau noire (par exemple, absence de gale onchocercarienne en dehors de l'Afrique subsaharienne). Une des causes principales de prurit dans le

monde, essentiellement sur peau noire, reste la iatrogénie liée à la chloroquine administrée en traitement ou en prévention du paludisme puisque 2 milliards de personnes sont régulièrement exposées aux divers *Plasmodium* et que le prurit après chloroquine peut toucher jusqu'à 25 % des patients selon certaines séries.

En dehors de toute considération de ce type, il semble bel et bien que le prurit soit plus intense chez les patients ayant une peau noire comme le suggèrent Mauck *et al.* [4]. Une explication pourrait venir de la protéine PAR-2 impliquée tant dans l'hyperpigmentation post-inflammatoire (fréquente sur peau noire) que dans le prurit [5], et qui peut d'ailleurs être activée par la tryptase.

Ainsi, lors d'une consultation pour prurit, face à un patient ayant un phototype IV, V ou VI, l'interrogatoire doit avoir une place importante afin d'éliminer un facteur culturel ou ethnique (utilisation du filet sous la douche, *coining* chez les patients asiatiques, application de topiques irritants ou iatrogénie systémique, etc.) mais il est utile de rappeler que l'origine du prurit sera plus souvent une dermatose sous-jacente lors d'une consultation en Afrique qu'en Europe où la cause sera systémique dans 50 % des cas, et ce quelle que soit la couleur de peau [6].

BIBLIOGRAPHIE

1. RAJ N, VOEGELI R, RAWLINGS AV *et al.* Variation in stratum corneum protein content as a function of anatomical site and ethnic group. *Int J Cosmet Sci*, 2016;38:224-231.
2. SHETAGE SS, TRAYNOR MJ, BROWN MB *et al.* Effect of ethnicity, gender and age on the amount and composition of residual skin surface components derived from sebum, sweat and epidermal lipids. *Skin Res Technol*, 2014;20:97-107.
3. SUEKI H, WHITAKER-MENEZES D, KLIGMAN AM. Structural diversity of mast cell granules in black and white skin. *Br J Dermatol*, 2001;144:85-93.
4. MAUCK MC, SMITH J, SHUPP JW *et al.* Pain and itch outcome trajectories differ

Questions flash – Peau noire

- among European American and African American survivors of major thermal burn injury. *Pain*, 2017;158:2268-2276.
5. RAWLINGS AV. Review article: Ethnic skin types: are there differences in skin structure and function? *Int J Cosmet Sci*, 2006;28:79-93.
6. WEISSHAAR E, APFELBACHER C, JAGER G *et al*. Pruritus as a leading symptom: clinical characteristics and quality of life in German and Ugandan patients. *Br J Dermatol*, 2006;155:957-964.

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

Troubles pigmentaires sur peau richement pigmentée : 12 pièges diagnostiques

→ A. PETIT

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

1. Certains aspects **physiologiques** prêtent rarement à confusion. Les lignes de démarcation pigmentaire dites de Futch ou de Voigt, de signification inconnue, séparent des zones plus claires et plus sombres. Les plus fréquemment observées (type A) croisent obliquement les bras, mais on peut en voir sur les membres inférieurs (type B), ainsi qu'une simple ligne claire verticale médiathoracique (type C) parfois croisée par des lignes claires incurvées joignant les aréoles.

Une pigmentation intrabuccale physiologique est également possible, de même que des macules plantaires et une mélanonychie longitudinale multiple, quasi constante après un certain âge. Des irrégularités du teint du visage (nez et zone médiofaciale physiologiquement plus clairs, par exemple) peuvent être source de préoccupation; elles s'accroissent parfois sous l'effet des changements climatiques ou des frottements.

2. L'hyperpigmentation post-inflammatoire peut persister des semaines, des mois, voire parfois des années; c'est un problème quotidien sur une peau très pigmentée. Il est important de prendre conscience que la pigmentation peut être en fait **per-inflammatoire**, l'érythème étant masqué par le pigment. L'erreur serait de croire à une séquelle pigmentaire alors qu'il existe une inflammation active accessible au traitement, par exemple une acné ou un lichen.

3. Toute hyperpigmentation risque d'être aggravée par des **frottements**, même sans lichénification. Comme les peaux foncées contiennent de la mélanine jusque dans la couche cornée, certains patients ont l'impression que des toilettes énergiques et abrasives éliminent le pigment alors qu'elles stimulent en fait l'inflammation et l'activité mélanocytaire.

4. L'**hypomélanose maculeuse progressive**, autrefois appelée "dyschromie créole", correspond à des taches claires, arrondies d'environ 1 cm, monomorphes, à contours estompés, confluant dans les régions médianes du tronc et pouvant s'étendre jusqu'à la racine des membres. Elle touche des sujets jeunes de phototype intermédiaire et de toute origine géographique. La gêne esthétique est variable. Les patients arrivent souvent chez le dermatologue après plusieurs essais infructueux d'antifongiques. Pour certaines équipes, il y aurait à l'origine un déséquilibre de la flore cutanée avec prolifération d'une variété particulière de *Propionibacterium* responsable d'une fluorescence rouge en lumière de Wood. L'héliothérapie et les UV améliorent parfois les choses (avec ou sans traitement antibiotique). Cette affection banale est facile à reconnaître mais il faut être attentif aux diagnostics différentiels: eczématides, dermatite atopique, "*vitiligo minor*", pityriasis lichénoïde chronique, mycosis fongoïde, sarcoïdose, lèpre, etc.

5. Le **vitiligo**, segmentaire ou non, peut être juste **hypochromique** (et non achromique): dans ce cas, la biopsie ne

confirmera pas le diagnostic puisque la disparition des mélanocytes est le principal critère histologique positif...

6. Une achromie vitiligoïde "poivre et sel" (le poivre étant représenté par de petits flots de pigmentation folliculaire préservée), touchant surtout au début les zones médiathoracique et médiodorsale, est très caractéristique de la **sclérodermie systémique** sur peau noire et contribue à son diagnostic précoce. Il convient donc de ne pas la confondre avec un vitiligo.

7. Ne vous étonnez pas si, à l'examen de la biopsie d'une zone hypochromique ou blanche et achromique comme un vitiligo, il existe une **incontinence pigmentaire** (mélanophages dermiques). C'est comme ça!

8. L'achromie lenticulaire idiopathique, ou **hypomélanose en gouttes**, est banale et rarement préoccupante. On la distingue facilement d'un vitiligo ou d'une achromie post-inflammatoire par son aspect festonné caractéristique en dermoscopie. Elle peut comporter des lésions papuleuses.

9. L'**ochronose exogène** est un effet tardif des applications prolongées de topiques concentrés en hydroquinone sur des zones généralement photoexposées. Elle forme de minuscules taches noires qui peuvent devenir papuleuses "en grains de caviar", par exemple sur les pommettes et le front. Les oreilles prennent souvent une teinte bleuâtre par atteinte du cartilage. L'histologie est caractéristique, semblable à celle de l'ochronose endogène (rhumatisme alcaptonurique). L'examen dermoscopique peut permettre d'éviter la biopsie.

10. D'exceptionnelles **kératodermies** atteignant le dos des mains et des pieds chez des personnes d'ascendance africaine se manifestent par une hyperpigmentation spectaculaire "en gants et chaussettes". Le frottement est un facteur aggravant secondaire. Ce phénomène s'inscrit dans l'ensemble des "kératoses

acrales africaines”, qui comportent des aspects phénotypiques variés, plus ou moins associés entre eux.

11. Les hyperpigmentations par hypermélanocytose dermique les plus connues sont les taches mongoloïdes et les nævi de Ota ou de Ito, considérés comme d’origine dysembryoplasique. Elles sont plus fréquentes sur des peaux très pigmentées, pas seulement asiatiques. Sur ce terrain, elles peuvent aussi être acquises tardivement, probablement sous l’influence de facteurs environnementaux : ABNOM (*Acquired Bilateral Naevus of Ota-like Macules*) ou nævus de Hori sur le visage, mais aussi

des hypermélanocytoses tardives localisées dans d’autres régions comme la main. L’intérêt d’en faire le diagnostic est qu’elles sont accessibles à des traitements par laser pigmentaire.

12. Les hypermélaninoses dermiques acquises posent un double problème diagnostique et thérapeutique. Elles sont dominées par le lichen plan, qui peut être responsable d’une soudaine hyperpigmentation maculeuse en nappes du visage et du cou. La biopsie montre parfois, contre toute attente, des signes francs de lichen mais il n’existe généralement qu’une simple incontinence pigmentaire majeure. Le dia-

gnostic rétrospectif de lichen est alors hypothétique, sauf lorsque des manifestations associées sont évocatrices (lichen linéaire, lichen buccal, lichen pilaire, alopecie frontale fibrosante...). La “dermatose cendrée” s’inscrit probablement dans ce spectre. D’autres affections peuvent donner des tableaux similaires, par exemple la toxidermie et le lupus... Les traitements sont extrêmement décevants.

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

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

☐ **oui**, je m’abonne à *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

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

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

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

Bulletin d’abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

Règlement

☐ Par chèque (à l’ordre de Performances Médicales)

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

Date d’expiration : Cryptogramme :

Signature :



Formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie.

Dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation (telle que les ichtyoses graves, certaines kératodermies palmoplantaires, la maladie de Darier...).

Formes sévères de lichen-plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Dans les formes sévères de psoriasis, SORIATANE® est un traitement par voie générale de 2^e intention, le méthotrexate restant le traitement de référence. Pour les dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation, SORIATANE® est un traitement de 1^{re} intention en cas d'échec du traitement topique seul basé sur l'utilisation quotidienne des émoullients.⁽¹⁾

SORIATANE®

10 mg
25 mg gélules

acitrétine



FAIRE PEAU NEUVE

MODALITÉS DE PRESCRIPTION DE SORIATANE® (acitrétine) :

- prescription initiale annuelle réservée aux dermatologues ;
- renouvellement de la prescription par tout médecin dans la limite d'un an au terme duquel une nouvelle prescription par un dermatologue est requise.

Médicament **TÉRATOGENE** nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : dans le cadre du Programme de Prévention de la Grossesse une contraception efficace est obligatoire ainsi qu'un test de grossesse plasmatique mensuel pour les femmes en âge de procréer. Pour plus d'informations sur ce médicament, consulter la base de données publique des médicaments à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

⁽¹⁾ Avis de la commission de transparence du 15 octobre 2014.



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



Vendredi 20 octobre 2017

**Thérapeutiques en dermatologie :
une révolution en marche.
Référentiels et bonnes pratiques**

Sous la présidence de M. Bagot et J.-D. Bouaziz

Mises au point interactives – Thérapeutiques...

Bases immunologiques incontournables pour comprendre les nouveaux traitements



J.-D. BOUAZIZ

Service de dermatologie et INSERM U976, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les thérapies systémiques classiques inhibent des voies inflammatoires non ciblées, comme le méthotrexate qui inhibe la voie des folates ou la ciclosporine qui inhibe la voie de la calcineurine, importante pour la cytokine d'activation globale du lymphocyte T, l'interleukine (IL) 2.

Ces thérapies systémiques "classiques" sont efficaces dans le psoriasis (exemple du méthotrexate qui permet d'atteindre environ 50 % de PASI 75 dans le psoriasis de l'adulte à 4 mois [1]) mais bien moins efficaces que les biothérapies récemment développées (exemple du guselkumab, anti-IL23 p19, qui permet d'atteindre presque 100 % de PASI 75 à 4 mois [2]).

Polarisation des lymphocytes T helper et fonction dans les défenses naturelles (fig. 1)

1. Polarisation

Le lymphocyte auxiliaire ou "helper" va acquérir, après discussion avec la cellule dendritique qui lui présente des antigènes, une polarisation des cytokines qu'il produit. Chaque sous-type de cytokine est classé en type 1 (interféron γ , TNF α), 2 (IL4, IL5, IL13), 17 (IL17, IL22) et cytokines T régulatrices (TGF β et IL10). Chaque sous-type de LT helper (Th) est subdivisé en populations Th1, Th2, Th17 et Tregs. Chacune de ces sous-populations est identifiée par un facteur de transcription spécifique qui "guide" la production des cytokines correspondantes : T-bet pour les Th1,

GATA-3 pour les Th2, ROR γ pour les Th17, FOXP3 pour les Tregs.

2. Fonction dans les défenses naturelles

Les Th1 sont particulièrement impliqués dans la défense contre les microbes intracellulaires (notamment le BK) et les défenses anti-tumorales, les Th2 dans l'allergie et les défenses anti-parasitaires, les Th17 dans les défenses anti-champignon et anti-staphylocoque (rôle controversé dans le cancer). Les Tregs assurent la tolérance immunitaire, c'est-à-dire la capacité du système immunitaire à ne pas reconnaître comme étrangers les antigènes du soi.

L'inhibition d'une de ces voies par les biothérapies nécessitera une surveil-

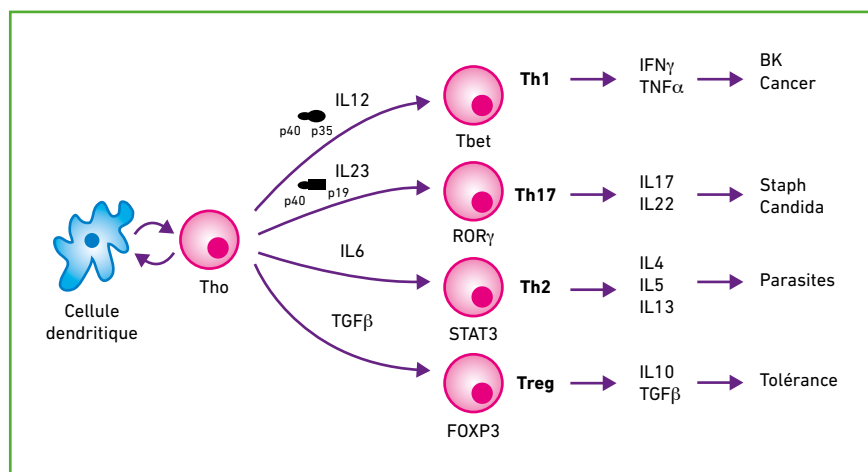


Fig. 1 : Polarisation des lymphocytes T helper (Th).



Otezla®
(aprémilast) 30 mg
comprimés



Celgene a été récompensé par le
prix Pharmapack 2017
pour l'étui d'initiation Otezla®
(Prix décerné par le jury Pharmapack
le 01/02/2017)

OTEZLA® : un traitement efficace et maniable dans le Psoriasis en plaques et le Rhumatisme psoriasique

- ◆ Inhibiteur de la PDE4 par voie orale ⁽¹⁾
- ◆ Profil de tolérance évalué chez plus de 4000 patients ^(1,2)
- ◆ Absence de bilan pré-thérapeutique et de surveillance clinique ou biologique particulière ⁽¹⁾

OTZ17033 - Visa N°16/01/60418716/PM/009 - Octobre 2017

Psoriasis en plaques

OTEZLA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).

Rhumatisme psoriasique

OTEZLA®, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.

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

Pour une information complète sur OTEZLA®, veuillez consulter le site de l'EMA : <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit OTEZLA®.

2. CHMP. Rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à OTEZLA® - 20 novembre 2014. EMA/CHMP/476353/2014. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003746/WC500182629.pdf (dernière consultation le 02/10/17).



■ Mises au point interactives – Thérapeutiques...

lance particulière des effets secondaires inhérents à l'inhibition des défenses "naturelles" (exemple de la survenue d'infections à BK chez les patients sous TNF α et à *Candida albicans* chez les patients sous anti-IL17A).

L'inhibition des lymphocytes T régulateurs (exemple de l'utilisation des inhibiteurs du *checkpoint* immunitaire en oncologie) sera à l'origine de maladies auto-immunes (renforcement des voies Th1, Th2 et Th17).

■ L'axe Th1/Th17 (fig. 1)

Pour devenir un lymphocyte Th1, le lymphocyte Th non polarisé (Th0) a besoin d'IL12 (constitué de 2 sous-unités p35 et p40) et le lymphocyte Th17 a besoin d'IL23 (constitué de 2 sous-unités p19 et p40). Il est donc possible de cibler la genèse à la fois de la voie Th1 et Th17 (anticorps monoclonal contre p40, par exemple l'ustékinumab) ou de la voie Th17 seule (anticorps anti-p19, par exemple le guselkumab).

La voie Th17 est importante dans plusieurs fonctions dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique : prolifération des kératinocytes, prolifération des synoviocytes, des chondrocytes, des ostéoclastes (qui détruisent l'os), attraction des macrophages et des polynucléaires neutrophiles (psoriasis pustuleux).

Lorsqu'on cible la voie Th17, il est possible de cibler sa cytokine principale, l'IL17A, ou son récepteur commun à plusieurs types d'IL17 (IL17 A à F). Les effets seront différents pour la tolérance et l'efficacité. L'effet de l'IL17 est également différent en fonction du microenvironnement tissulaire dans lequel on se trouve. En particulier, il semble que l'IL17 ait un effet protecteur dans les maladies inflam-

matoires du tube digestif (Crohn, RCH) si bien que les anti-IL17 sont contre-indiqués en cas de MICI et qu'un anticorps anti-récepteur de l'IL17 aggravait la maladie de Crohn dans un essai contrôlé [3].

■ L'axe Th2 (fig. 1)

Si l'axe Th17 représente schématiquement l'inflammation chronique neutrophilique, l'axe Th2 représente l'inflammation chronique éosinophilique. Parmi les maladies "allergiques" à polarisation Th2, on retrouve la dermatite atopique, l'asthme et la rhinite allergique. Toutes les cytokines Th2 (IL4, IL5 et IL13) ou leur récepteur (exemple du dupilumab, bientôt disponible en France pour le traitement de la dermatite atopique qui cible le récepteur commun à l'IL4 et l'IL13) sont des cibles potentielles pour ces maladies de la "marche atopique". De manière intéressante, la voie Th2 est également responsable de la fibrose dans de nombreuses maladies de peau et pourra à l'avenir être une voie intéressante à cibler (morphées, maladie de Kimura) [4].

■ La voie JAK

La voie JAK (Janus kinase = enzyme qui phosphoryle dans la transduction du signal intracellulaire = voie activatrice) est intéressante à cibler dans de nombreuses dermatoses inflammatoires car c'est une voie par laquelle de nombreuses cytokines pro-inflammatoires transmettent leurs signaux d'activation : IFN γ , IL2, IL6, IL12, IL23. La voie JAK intervient dans de multiples fonctions : hématopoïèse, différenciation Th17, différenciation T précoce, activation NK, défense antivirale, différenciation Th1, activation des macrophages, maturation lymphocytaire. De nombreux

anti-JAK1/2/3 (les plus connus étant le tofacitinib, le ruxolitinib et le baricitinib) mais aussi des anti-JAK plus restreints (anti-JAK1) sont développés ou en cours de développement dans de nombreuses maladies inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies, MICI, psoriasis, vitiligo, pelade, dermatite atopique, dermatomyosite, réaction chronique du greffon contre l'hôte...

■ Conclusion

Une connaissance précise des voies immunologiques ciblées par les nouvelles biothérapies est nécessaire pour que le clinicien puisse apprécier au mieux les indications de ces traitements et la surveillance de leurs potentiels effets secondaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. WARREN RB, MROWIECZ U, VON KIEDROWSKI R *et al.* An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:528-537.
2. GORDON KB, DUFFIN KC, BISSONNETTE R *et al.* Phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med*, 2015;373:136-144.
3. TARGAN SR, FEAGAN B, VERMEIRE S *et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*, 2016;111:1599-1607.
4. GIESECK RL, WILSON MS, WYNN TA. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nature Reviews Immunology*, 2017. doi:10.1038/nri.2017.90

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec les sociétés suivantes : Novartis, Janssen, Sanofi, Lilly, AbbVie, Néovacs, Celgene.

Mises au point interactives – Thérapeutiques...

Prescription et surveillance des biothérapies en milieu libéral



E. BEGON

Service Dermatologie, Hôpital René Dubos, PONTOISE.
Secrétaire Général de l'association ville-hôpital ResoPso.

Face à la complexité et aux formes de psoriasis multiples dans leur retentissement et leur sévérité, il n'y a pas, d'une part, des dermatologues "calcipotriol-bétaméthasone" et, d'autre part, des dermatologues "biothérapies". Il existe une, et une seule, communauté dermatologique. Quel que soit son mode d'exercice, tout dermatologue doit connaître et s'approprier l'ensemble de l'arsenal thérapeutique destiné à traiter tous nos patients.

Les biomédicaments ne doivent pas être restreints au monde hospitalier. Les dermatologues libéraux formés à leur prescription sont à même de poursuivre en ville le suivi de leurs patients psoriasiques les plus sévères. Si les biothérapies sont légalement prescrites par un dermatologue hospitalier (prescription initiale hospitalière ou PIH), elles peuvent être renouvelées régulièrement

par un dermatologue libéral. Souhaitons d'ailleurs qu'une modification de la loi mette fin à cette prérogative clivante de notre communauté. Actuellement, la prescription initiale peut être réalisée par tout médecin hospitalier (hospitalier à plein temps ou exerçant une vacation hospitalière sur délégation du responsable de service) sur ordonnance bleue de médicament d'exception. La PIH est valable un an. Au terme d'un an, une nouvelle prescription hospitalière est requise légalement pour permettre la poursuite du suivi libéral.

Cet article traitera du choix, de la surveillance clinique et paraclinique et du suivi des biothérapies du psoriasis administrables par voie sous-cutanée en dermatologie libérale de ville : anti-TNF (étanercept et adalimumab), anti-IL12/13 (ustékinumab), anti-IL17 (secukinumab et ixekizumab). Les biothérapies anti-IL17 sont les derniers agents biologiques commercialisés en 2016 au sein de l'arsenal des biologiques du psoriasis.

Les biothérapies du psoriasis sont nombreuses. Trois cibles cytokiniques majeures dans la physiopathologie de cette affection ont fait l'objet de l'innovation thérapeutique : le TNF, l'axe IL12/23 et, plus récemment, l'IL17. Cinq molécules appartenant à ces classes thérapeutiques sont à disposition du dermatologue de ville. Toutes ces biothérapies partagent *grosso modo* la même AMM et ne peuvent être prescrites qu'après échec, intolérance ou contre-indication à au moins deux traitements systémiques conventionnels du psoriasis (photothérapie, acitrétine, méthotrexate et ciclosporine). Les biothérapies sont onéreuses

pour le régime commun de Sécurité sociale (entre 9 000 et 17 000 euros annuels par patient) et leur coût ne saurait être comparé à celui infiniment moindre du méthotrexate qui doit rester l'immunomodulateur systémique de première intention du psoriasis modéré à sévère. Cependant, nous ne sommes pas en charge de traiter le "trou de la Sécu" mais uniquement nos patients et ces considérations financières ne doivent en aucun cas les priver d'un traitement efficace et moderne auquel ils ont légitimement droit.

Le choix d'une biothérapie est dépendant du profil du patient. Les caractéristiques des biomédicaments varient en effet en termes d'efficacité, de rapidité de réponse, de sécurité vis-à-vis des femmes souhaitant procréer, de sécurité d'emploi et d'impact sur la réponse anti-infectieuse, de tolérance cardiovasculaire, d'efficacité sur le rhumatisme psoriasique associé... Le choix d'une molécule plutôt qu'une autre est souvent difficile mais peut être fondé sur les données des études randomisées et les recommandations des sociétés savantes de par le monde [1, 2] :

>>> Dans le cadre d'un psoriasis cutané stable, sans rhumatisme associé, toutes les biothérapies peuvent être prescrites selon l'AMM. Selon les recommandations de la Société dermatologique britannique, l'ustékinumab pourra être préféré de par sa bonne tolérance et le nombre limité d'injections.

>>> Dans le cadre d'un psoriasis cutané stable avec rhumatisme psoriasique, un agent anti-TNF sera privilégié selon les

■ Mises au point interactives – Thérapeutiques...

recommandations rhumatologiques de l'EULAR [3].

>>> Dans le cadre d'un psoriasis cutané stable chez une femme souhaitant procréer prochainement, les anti-TNF seront privilégiés. Malgré la meilleure volonté du monde, une femme arrêtant sa contraception tombe enceinte dans un délai de 6 à 12 mois selon son âge. Cette période sans traitement peut être l'occasion d'une récurrence de la maladie. Si la prudence doit toujours rester de mise, les données accumulées sur les femmes enceintes exposées aux anti-TNF n'ont montré aucune évidence de tératogénicité. Selon les recommandations françaises [4], ils peuvent être poursuivis jusqu'à la date de conception. L'étanercept a alors l'avantage d'une demi-vie courte permettant une élimination rapide.

>>> Dans le cadre d'un psoriasis sévère, instable, avec demande d'un résultat rapide et efficace, les nouveaux agents anti-IL17 ont toute leur place. En effet, les deux agents anti-IL17 commercialisés en 2016 ont montré une efficacité plus rapide et plus entière (en termes de quasi-blanchiment et blanchiment) que toutes les autres biothérapies disponibles.

>>> Dans le cadre d'un patient psoriasique avec antécédent ou fort risque d'événement ischémique cardiovasculaire, les recommandations orientent vers la prescription d'une biothérapie anti-TNF. Si, considérant ce profil patient, toutes les biothérapies peuvent être prescrites et n'ont pas montré de risque délétère, les agents anti-TNF possèdent la supériorité d'avoir montré, dans de vastes études de cohorte, leur capacité à diminuer le risque cardiovasculaire [5].

>>> Dans le cadre d'un patient psoriasique fragile ou âgé, avec des comorbidités multiples, la priorité doit être donnée à la sécurité d'emploi. De par leur moindre impact sur l'immunité anti-infectieuse et le taux comparatif plus

faible d'événements infectieux constatés sous traitement, le choix se portera vers l'étanercept et l'ustékinumab. Là encore, l'étanercept a l'avantage d'une demi-vie courte permettant une clairance rapide si une infection survient.

>>> Dans le cadre d'un patient souhaitant le moins grand nombre d'injections sous-cutanées annuelles possibles, la préférence ira à l'ustékinumab, qui nécessite uniquement 4 injections annuelles (45 à 90 g toutes les 12 semaines). Le rythme d'injection diffère la première année selon les rythmes d'administration des molécules et varie par décroissance entre étanercept (64 à 104 injections/an), secukinumab (30/an), adalimumab (28/an) et ixekizumab (18/an).

>>> Il existe d'autres profils-patients indiquant ou contre-indiquant certaines molécules biologiques. En cas d'antécédent personnel ou familial de **sclérose en plaques**, les anti-TNF sont contre-indiqués. L'ustékinumab n'a pas montré d'effet délétère dans cette pathologie au cours d'une étude et sera donc privilégié. Les anti-IL17 aggravent les **colites inflammatoires** (Crohn, RCH) alors que les anti-TNF et l'ustékinumab ont une AMM dans ces pathologies. Un **lupus** peut être aggravé par les anti-TNF à la différence de l'ustékinumab qui est en cours d'essai dans cette maladie auto-immune. En revanche, tout **cancer** récent de moins de 5 ans (hors basocellulaire) contre-indique l'emploi de tout biologique sauf exception.

La surveillance des biomédicaments en ville se fonde sur les risques associés. Le principal effet secondaire est infectieux. La tuberculose sous anti-TNF est devenue rare depuis les mesures de dépistage efficaces avant traitement de la tuberculose latente et les mesures de chimioprophylaxie antituberculeuse (rifadine – isoniazide 3 mois) en cas de tuberculose latente. La principale crainte est l'infection bactérienne qui est surtout de forme commune (pneumonies, infections urinaires, dermohypodermes).

Les vastes études épidémiologiques n'ont pas montré de surrisque de néoplasie solide sous biomédicament, hormis un risque un peu accru de cancers cutanés de type carcinome et mélanome. Les autres effets secondaires (hépatites, cytopénies, pathologies auto-immunes, pathologie démyélinisante type SEP, insuffisance cardiaque) restent exceptionnels.

Bien heureusement, les événements indésirables sous biomédicament sont rares. Ainsi, si l'on s'appuie sur la vaste étude de tolérance de l'adalimumab de Burmester *et al.* (23 458 patients toutes indications confondues) qui rapporte l'incidence de chaque effet secondaire pour 100 patients traités par adalimumab pendant 1 an [6], la fréquence est la suivante : infection bactérienne : 1,7/100 patients-années (PA) ; tuberculose : 0,1/100 PA soit 1 sur 1 000 ; cancer cutané : 0,2/100 PA ; cancer non cutané : 0,7/100 PA (identique à la population générale de référence).

Les événements indésirables sous biothérapie sont donc d'ordre infectieux, de survenue brutale, peu prévisibles et non détectables par une surveillance biologique régulière. Il faut informer le patient de ce risque et l'inviter à suspendre son traitement et consulter en urgence un médecin (dermatologue ou médecin traitant) en cas de fièvre ou tout symptôme anormal (toux, diarrhée, signe urinaire). La clé d'une bonne surveillance repose donc sur la disponibilité et l'accessibilité du médecin et non sur une biologie faxée. **Le dépistage d'une tuberculose** est clinique en ayant à l'esprit que la moitié des tuberculoses-maladies sous anti-TNF sont extrapulmonaires. La réalisation d'une radiographie thoracique systématique ou de test biologique type IGRA (QuantiFERON) n'est pas recommandée sous biothérapie, sauf chez des patients à risque de rencontrer à nouveau le bacille : migrants, voyageurs en pays de forte endémie, personnels soignants ou en contact avec des populations fragiles [7].

Traitement topique du psoriasis vulgaire chez les adultes.

Quand l'efficacité fait peau neuve

**BIENTÔT
DISPONIBLE**

NOUVEAU

Enstilar®

calcipotriol / dipropionate de bétaméthasone

MOUSSE CUTANÉE



Pour accéder aux mentions légales du médicament, rendez-vous sur :
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php> ou flashez ce code

LEO®

LEO Pharma
2 rue René Caudron
78 960 Voisins-le-Bretonneux
Tél. 01 30 14 40 00
www.leo-pharma.fr



MAT-09386 - 10/2017 - 17/07/67347855/PM/001 - Toutes les marques LEO mentionnées appartiennent au groupe LEO
- © LEO Pharma, RCS Versailles n°572 208 122 - SAS au capital de 9,000,000 €

■ Mises au point interactives – Thérapeutiques...

Dans ces populations particulières, le test IGRA sera répété annuellement. Aucune recommandation n'existe concernant la réalisation d'examen biologique systématique. Les hépatites et cytopénies sous biomédicaments sont très rares. Le consensus professionnel est en faveur de la réalisation d'un hémogramme et d'un bilan hépatique à 1 mois, puis tous les 3 mois. Le patient sera donc revu en consultation tous les 3 mois.

Après la remise à jour du calendrier vaccinal et des vaccinations recommandées (dont Prevenar 13), les seules vaccinations à effectuer systématiquement sous biothérapie sont le vaccin anti-pneumococcique à 3 mois (au moins 2 mois après le Prevenar) pour accroître l'immunité vaccinale contre le pneumocoque ainsi que le vaccin contre la grippe saisonnière annuellement. La vaccination anti-fièvre jaune (vaccin vivant atténué) est contre-indiquée sous biothérapie. Si le patient doit se rendre en zone d'endémie amarile, il devra soit en être découragé (voyage d'agrément), soit recevoir un certificat de contre-indication à la vaccination, soit être vacciné dans une période de fenêtre d'arrêt prolongé de la biothérapie (obligation professionnelle). En cas de voyage long, la conservation du biomédicament devra respecter la chaîne du froid.

Le risque de néoplasie solide hors dermatologie n'est pas démontré sous biomédicament. Des recommandations de dépistage, identiques à celles de la population générale, s'appliquent donc (mammographie, frottis cervico-vaginal, HémoCCult). Un léger surrisque de carcinomes baso- et spinocellulaires et de mélanomes sous anti-TNF a été montré par plusieurs études épidémiologiques, y compris chez des patients rhumatologiques n'ayant pas reçu de photothérapie. Le dermatologue se trouve donc à sa juste place et doit garder à l'esprit la nécessité de déshabiller et d'examiner régulièrement toute la peau de son patient, même s'il est blanchi.

Les réactions locales aux points d'injection des biothérapies sous-cutanées sont fréquentes mais heureusement mineures et s'atténuent avec le temps. En cas de survenue, il faut s'assurer de la bonne compréhension par le patient des règles d'auto-injection : sortir ½ h avant le produit du réfrigérateur, changer les sites d'injection, appliquer du froid sur le site après injection. En cas de réaction locale gênante, un traitement par antihistaminiques et dermocorticoïdes pourra être prescrit.

En cas de chirurgie programmée, la biothérapie devra être interrompue avant le geste et ne sera réintroduite qu'après certitude de l'absence de complication infectieuse postopératoire. Selon le risque infectieux du geste (très différent entre une chirurgie de cataracte et une pose de prothèse de hanche), la biothérapie sera arrêtée entre 2 demi-vies pour les gestes à faible risque et 5 demi-vies pour les gestes à risque infectieux important. Les actes de dentisterie à très faible risque (carie, extraction dentaire, implant) n'imposent pas l'arrêt mais peuvent faire discuter une antibiothérapie entourant le geste. Cette période d'arrêt peut donc être longue et expose le patient à une récurrence du psoriasis (de 10 à 25 jours pour l'étanercept mais de 40 à 100 jours pour l'ustékinumab qui a la demi-vie la plus longue). Pour les abaque de ces arrêts, les fiches anti-TNF du Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), facilement disponibles sur internet, sont d'une grande utilité [8].

En cas de réponse insatisfaisante à une biothérapie, le dermatologue est confronté à deux choix : soit introduire un autre biologique, soit optimiser le traitement en cours. L'optimisation d'efficacité joue sur trois paramètres possibles : – réduire l'espacement entre les injections (par exemple de 14 à 10, voire 7 jours, pour l'adalimumab ; de 12 à 10, voire 8 semaines, pour l'ustékinumab) ; – augmenter la posologie (de 50 à 100 mg/semaine pour l'étanercept, de 45 à 90 mg pour l'ustékinumab) ;

– moins souvent, associer à un autre agent systémique synergique (le plus souvent du méthotrexate) [9].

BIBLIOGRAPHIE

1. NAST A, GISONDI P, ORMEROD AD *et al.* European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:2277-2294.
2. SMITH CH, JABBAR-LOPEZ ZK, YIU ZK *et al.* British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*, 2017;177:628-636.
3. GOSSEC L, SMOLEN JS, RAMIRO S. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:499-510.
4. GOEB V, ARDIZZONE M, ARNAUD A *et al.* Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de Santé française. *Revue du Rhumatisme*, 2013;5:459-466.
5. AHLEHOFF O, SKOV L, GISLASON G *et al.* Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1128-1134.
6. BURMESTER GR, PANACCIONE R, GORDON KB *et al.* Adalimumab : long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:517-524.
7. DUNCAN K. Time to update guidelines on screening for latent tuberculosis infection in dermatologic patients being treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:741-743.
8. Source: fiche CRI "Club Rhumatismes et Inflammations"
9. MROWIETZ U, DE JONG EM, KRAGBALLE K *et al.* A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate to severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:438-453.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : orateur et activités de consultant avec les laboratoires Janssen, LEO Pharma, AbbVie et Novartis.

Mises au point interactives – Thérapeutiques...

Nouveautés thérapeutiques dans la dermatite atopique



D. STAUMONT-SALLE
Service de Dermatologie,
Hôpital Claude Huriez, CHRU, LILLE.
Université Lille 2,
INSERM U1011, Institut Pasteur, 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, environ 4 % 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 (10 à 15 %), il n'est pas rare de se trouver en situation d'échec avec les traitements topiques (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 pho-

tothérapie est souvent efficace, mais sa prescription est limitée par le risque carcinologique cutané. Parmi les traitements immunosuppresseurs disponibles, seule la ciclosporine a l'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 et le mycophénolate mofétil peuvent donner des résultats intéressants en pratique (hors AMM), mais le niveau de preuve de leur efficacité reste faible.

Contrairement au psoriasis, aucune innovation thérapeutique n'avait eu lieu dans la DA depuis l'arrivée sur le marché du tacrolimus topique en 2001. Depuis quelques années, plusieurs biomédicaments et petites molécules sont en cours de développement dans la DA afin de compléter notre arsenal thérapeutique.

Rappels sur la physiopathologie de la DA

Pour comprendre le mode d'action des nouveaux traitements de la DA, un rappel sur la physiopathologie de la maladie est indispensable. Celle-ci est complexe et implique des facteurs génétiques, environnementaux et immunolo-

giques contribuant à une altération de la barrière cutanée [2]. 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 (interleukines 4 (IL4), 5, 13 et 31) et Th22 (IL22). Les voies Th1 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 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 altérant la 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.

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*), une 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.

■ Mises au point interactives – Thérapeutiques...

■ Biomédicaments dans la DA

Ces molécules ont été ou sont actuellement évaluées chez l'adulte atteint de DA modérée à sévère résistante aux soins locaux (émollients et dermocorticoïdes). Plusieurs d'entre elles ont également été évaluées dans l'asthme, dont la physiopathologie est proche de celle de la DA.

1. Anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité α du récepteur de l'IL4 et de l'IL13 : le dupilumab

Le dupilumab (Regeneron/Sanofi) 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) dans lesquels 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 [3]. 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 tous les jours (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). 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. La survenue de conjonctivites, en général transitoires et de mécanisme encore indéterminé, était relative-

ment fréquente chez les patients sous dupilumab. Dans l'étude CHRONOS récemment publiée, le dupilumab était prescrit à la posologie de 300 mg/semaine ou 300 mg/2 semaines contre placebo, en association à un dermocorticoïde dans les 3 bras. À 16 semaines, le pourcentage de patients atteignant l'EASI75 était supérieur aux études précédentes (64 % à la posologie de 300 mg/semaine, 69 % dans le bras 300 mg/2 semaines, *versus* 23 % dans le groupe dermocorticoïde seul) [4]. Une communication au congrès de l'EADV en septembre 2017 a fait part de l'efficacité du dupilumab chez les patients en échec de la ciclosporine ou présentant une contre-indication ou une intolérance à la ciclosporine (étude CAFE) [5]. Sont actuellement en cours d'évaluation l'efficacité et la tolérance à long terme du dupilumab chez l'adulte, et l'efficacité et le profil de tolérance du dupilumab chez l'enfant et l'adolescent.

Le dupilumab est commercialisé aux États-Unis depuis mars 2017 sous le nom de Dupixent. Il peut être prescrit en France dans le cadre d'une ATU nominative depuis mars 2017, devenue ATU de cohorte depuis fin juillet 2017. Le dupilumab a obtenu une AMM européenne le 27 septembre 2017, le dossier est en cours de soumission à la Commission de la Transparence pour une commercialisation prévue courant 2^e semestre 2018.

2. Anticorps monoclonaux (Ac) anti-IL13

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. L'efficacité et la bonne tolérance du tralokinumab ont été démontrées dans une étude de phase II dans la DA modérée à sévère de l'adulte résistante aux traitements locaux. Dans cet essai, les patients recevaient un dermocorticoïde de façon concomitante au tralokinumab (45 ou 150 ou 300 mg/2 semaines en sous-cutané [SC]) ou au placebo; à 12 semaines, le pourcen-

tage de patients ayant obtenu l'EASI50 s'élevait respectivement à 54,1 %, 67 % et 73,1 % pour les trois différentes posologies *versus* 51,7 % dans le groupe contrôle (dermocorticoïde seul) [6]. Un essai international de phase III est actuellement en cours pour le tralokinumab.

3. Anticorps monoclonaux anti-IL31 et anti-IL31R

Deux anticorps sont en cours de développement : un Ac dirigé contre l'IL31, BMS-981164 (Bristol-Myers-Squibb), et le nemolizumab (CIM331, Chugai), qui est un Ac dirigé contre le récepteur de l'IL31. Les résultats d'une étude de phase II ont été publiés en 2017 pour le nemolizumab [7]. Des patients adultes atteints de DA modérée à sévère réfractaire aux traitements topiques recevaient pendant 12 semaines un traitement par voie sous-cutanée par placebo ($n = 53$) ou nemolizumab (4 posologies comparées : 0,1 mg/kg [$n = 53$], 0,5 mg/kg [$n = 54$], 2 mg/kg [$n = 52$] toutes les 4 semaines ou 2 mg/kg toutes les 8 semaines). Tous les critères d'évaluation (score de prurit, score EASI) étaient significativement réduits à la semaine 12 dans le groupe nemolizumab, avec un effet dose pour les posologies délivrées toutes les 4 semaines. Le profil de tolérance était rassurant (œdèmes périphériques rapportés). Un essai international de phase III a également été débuté pour le nemolizumab.

4. Anticorps monoclonal anti-IL22

Des premiers résultats d'efficacité en phase II dans la DA, en particulier les formes les plus sévères, ont été communiqués avec le fezakinumab, Ac monoclonal anti-IL22 (ILV-094, Université Rockefeller) lors du dernier congrès de l'EADV (septembre 2017) [8].

5. Anticorps monoclonal anti-TLSP (Thymic Stromal Lymphopoietin)

Deux anticorps dirigés contre la TSLP sont en cours de développement :

*Depuis 10 ans,
ma peau me gâche la vie, dans mes loisirs,
dans mon travail, dans mon sommeil.*

MA PEAU EST UNE PRISON

La Dermatite Atopique Sévère est une maladie inflammatoire chronique de la peau⁽¹⁾; elle isole et fait souffrir.

Cette maladie est due à une anomalie de la réponse immunitaire et une déficience de la barrière cutanée⁽¹⁾.

Elle se caractérise par des démangeaisons persistantes et intenses, des rougeurs et des lésions cutanées récurrentes pouvant aller jusqu'à des surinfections. Elle évolue par poussées⁽¹⁾.

Au cours de sa maladie, près d'1 patient sur 2 a son sommeil perturbé au moins 5 nuits par semaine⁽²⁾.

Si vous pensez être concerné, sortez de votre prison, parlez-en à votre médecin.

#MaPeauEstUnePrison



La seule association de patients en France
mobilisée pour soutenir la recherche, informer
et soutenir les malades et leur famille.
Besoin d'aide : associationeczema.fr

SANOFI GENZYME

Sanofi-Genzyme et Regeneron s'engagent à faire avancer la recherche en dermatologie pour répondre aux besoins non satisfaits des patients souffrant de dermatite atopique sévère.

1/ Weidinger S et al. The Lancet 2016 March 12, 387(10023):1109-1102
2/ Simpson EL et al. J Am Acad Dermatol 2016 Mar;74(3):491-498

■ Mises au point interactives – Thérapeutiques...

AMG157/MDI9920 ou tezepelumab (Amgen/MedImmune) et MK-8226 (Merck). L'efficacité du tezepelumab a été montrée dans l'asthme allergique modéré. Son intérêt dans la DA est en cours d'évaluation dans un essai de phase II.

6. Thérapie anti-IgE

L'omalizumab s'avère décevant dans la DA. D'autres anticorps monoclonaux avec une affinité pour l'IgE supérieure sont en cours d'évaluation dans la DA, tels que l'anti-IgE MEDI4212 (MedImmune) et le ligelizumab (QGE031, Novartis).

7. Anticorps monoclonaux ciblant la voie Th17

Ces molécules sont indiquées dans le psoriasis mais elles pourraient être intéressantes dans la DA compte tenu de la participation d'une réponse Th17 dans la DA également. L'efficacité de l'ustékinumab (anticorps monoclonal anti-IL12/IL23 p40) a été rapportée dans une étude de phase II (16 patients traités par ustékinumab *versus* 17 sous placebo) [9]. Les résultats d'une étude de phase II incluant un plus grand nombre de patients (en cours) seront nécessaires pour confirmer l'intérêt de cette molécule dans cette pathologie. Le sécukinumab, anticorps monoclonal anti-IL17, est actuellement évalué dans la DA dans un essai clinique de phase II.

■ Petites molécules dans la DA

1. Inhibiteur de phosphodiesterase 4 topique : le crisaborole

La phosphodiesterase 4 (PDE4) participe à la réponse inflammatoire de par sa production par de nombreuses cellules effectrices (LcT, mastocytes, éosinophiles, macrophages...). Le crisaborole est un inhibiteur de la PDE4 qui a fait la preuve de son efficacité dans la DA légère à modérée de l'enfant à partir de

2 ans et de l'adulte, sous forme topique (pommade à 2 %, 2 applications/jour), dans 2 essais cliniques de phase III (total de 1 522 patients âgés de 2 à 79 ans) : obtention du score IGA 0 ou 1 chez respectivement 32,8 % des patients dans le 1^{er} essai et 31,4 % dans le 2^e essai dans le bras traité par crisaborole topique *versus* 25,4 % et 18 % dans les groupes placebo ($p = 0,038$ et $p < 0,001$) [10]. Le crisaborole a obtenu l'accord de commercialisation aux États-Unis depuis décembre 2016 (Anacor/Pfizer).

2. Inhibiteur du récepteur de prostaglandine CRTH2

Ce récepteur est impliqué dans l'activation des lymphocytes de profil Th2. Deux inhibiteurs de CRTH2 (administrés par voie orale) sont en cours de phase II dans la DA : le fevipiprant (Novartis) et le timapiprant (Atopix Therapeutics).

3. Anti-JAK

Les Janus kinases (JAK1, JAK2, JAK3) sont des protéines de type tyrosine kinases impliquées dans les voies de signalisation en réponse à l'activation des récepteurs aux cytokines, en particulier l'IL4 et l'IL13. Certaines de ces molécules sont en développement plus ou moins avancé dans le psoriasis. En ce qui concerne la DA, le tofacitinib (Pfizer) a été testé avec succès par voie orale (5 mg, 2 fois/jour) chez 6 patients présentant une DA modérée à sévère, en échec des traitements systémiques, dans une étude ouverte non contrôlée [11]. Une étude de phase II contrôlée contre placebo a été menée chez 69 patients adultes porteurs d'une DA légère à modérée, traités par une forme topique du tofacitinib (à 2 %) ; à 4 semaines, 81,7 % d'entre eux présentaient une réduction significative du score EASI de départ, contre 29,9 % dans le groupe placebo [12]. Deux autres anti-JAK sont en cours d'essai dans la DA : le baricitinib (anti-JAK1 et 2, Lilly) et l'upadacitinib (anti-JAK1 sélectif, AbbVie).

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

À côté des biomédicaments et des petites molécules, d'autres approches sont à un stade plus précoce d'évaluation dans la DA : immunothérapie 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 et thérapies ciblées était très attendue dans cette indication. La première molécule disponible en France dans la DA est le dupilumab (ATU depuis mars 2017). Les résultats des essais cliniques de phase III avec cette molécule ciblant l'IL4 et l'IL13 et notre première expérience en vraie vie avec l'ATU (plus de 150 patients actuellement traités) sont très prometteurs, même s'il n'est pas encore possible de prédire avec certitude 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 (définition des critères de sévérité de la DA, place de ces traitements chez l'enfant), 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. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis- Part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:1110-1118.
3. 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.
4. BLAUVELT A, DE BRUIN-WELLER M, GOODERHAM M *et al*. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:2287-2303.
5. DE BRUIN-WELLER, THAÇI D, SMITH CH *et al*. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*, 2017 Nov 28. doi: 10.1111/bjd.16156. [Epub ahead of print]
6. WOLLENBERG A, HOWELL MD, GUTTMAN-YASSKY E *et al*. A Phase 2b dose-ranging efficacy and safety study of tralokinumab in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. Poster 4496, AAD Meeting 2017, Orlando, USA, March 3-7, 2017.
7. RUZICKA T, HANIFIN JM, FURUE M *et al*. XCIMA Study Group. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2017;376:826-835.
8. THOMAS B *et al*. Abstract D3T04.2C. EADV 2017, Geneva, Switzerland, September 13-17, 2017.
9. KHATTI S, BRUNNER PM, GARCET S *et al*. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 2017;26:28-35.
10. PALLER AS, TOM WL, LEBWOHL MG *et al*. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:494-503.
11. LEVY LL, URBAN J, KING BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*, 2015; 73:395-399.
12. BISSONNETTE R, PAPP KA, POULIN Y *et al*. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*, 2016;175:902-911.

L'auteur déclare une collaboration en tant que consultante avec Sanofi et une participation en tant qu'investigateur principal local pour les études SOLO-2, SOLO CONTINUE et OLE (Regeneron/Sanofi) concernant le dupilumab et des études de phase III pour le tralokinumab (LEO Pharma) et le nemolizumab (Galderma).

Tremfya : le guselkumab des laboratoires Janssen

Janssen-Cilag International NV a annoncé aujourd'hui que la Commission européenne (CE) a approuvé Tremfya (guselkumab) pour le traitement des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère et candidats à une thérapie systémique. Le guselkumab est le premier médicament biologique qui bloque sélectivement la protéine interleukine (IL)23, un facteur clé de la réponse inflammatoire immunitaire dans le psoriasis.

Le guselkumab est un traitement auto-injectable (après formation du patient) qui nécessite deux doses initiales, une à l'initiation du traitement et l'autre 4 semaines plus tard, suivie d'une dose (traitement d'entretien) toutes les 8 semaines.

L'approbation de la CE s'appuie sur des données issues de trois études cliniques de phase III.

Au cours de ce programme de développement clinique, aucun signal de risque accru de cancer, d'événements cardiovasculaires majeurs ou d'infections graves, notamment la tuberculose ou la réactivation de tuberculose latente, n'a été observé.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Janssen

Mises au point interactives – Thérapeutiques...

Actualités dans le traitement du mélanome



B. BAROUDJIAN, J. DELYON, C. LEBBÉ
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Prise en charge des mélanomes stades I à III

Le mélanome cutané constitue en 2011 la 6^e cause de cancer chez la femme avec 5 100 nouveaux cas estimés et la 8^e chez l'homme avec 4 680 nouveaux cas estimés. Bien qu'ils ne représentent que 10 % des cancers cutanés diagnostiqués en France, leur potentiel évolutif justifie une prise en charge spécialisée.

En 2016, la Société Française de Dermatologie a publié une actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III. **Six thèmes principaux y sont abordés :**

- la classification ;
- les marges d'exérèse ;
- le ganglion sentinelle ;
- les traitements adjuvants ;
- le bilan initial et le suivi des patients ;
- la place des examens de biologie moléculaire.

Les marges d'exérèse selon l'indice de Breslow sont rappelées comme suit :

- *in situ* : 0,5 cm ;
- 0,1-1 mm : 1 cm ;
- 1,1-2 mm : 1 à 2 cm ;
- 2 mm : 2 cm ;
- mélanome de Dubreuilh *in situ* : 1 cm.

Ainsi, il n'y a désormais plus d'indication à réaliser des marges supérieures à 2 cm (pas de bénéfice sur le risque de récurrence locale). Il s'agit de marges cliniques mesurées par le dermatologue ou le chirurgien par rapport à la lésion visible cliniquement ou la cicatrice.

La place du ganglion sentinelle (GS) est également réaffirmée. Le ganglion sentinelle est un outil pronostique et non thérapeutique (pas de bénéfice en termes de survie globale). Cette procédure est en option pour les mélanomes de Breslow > 1 mm mais n'est pas recommandée en cas de Breslow < 1 mm. Il peut également être proposé dans le cadre d'essais cliniques (inclusion dans des essais thérapeutiques adjuvants en cas de GS positif/stade III ganglionnaire). Le curage ganglionnaire systématique, en l'absence de GS, n'est pas recommandé. En cas de GS positif, un curage est à proposer dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Dans l'avenir, avec l'arrivée des traitements adjuvants, la place du curage systématique après GS positif pourra être rediscutée.

En ce qui concerne les traitements adjuvants, la seule molécule disposant à ce jour d'une AMM en France est l'interféron. Cependant, la publication récente de deux grands essais thérapeutiques d'immunothérapie adjuvante et de thérapie

ciblée adjuvante va certainement changer les pratiques dans un avenir proche.

La radiothérapie adjuvante après curage N⁺ est en option en RCP chez les malades à haut risque de récurrence (rupture capsulaire, ≥ 3 N⁺ ou N⁺ > 3 cm).

Notre société savante précise dans ses recommandations le bilan initial à réaliser :

- stades IA-IB : examen clinique complet ;
- stades IIA-IIB : examen clinique complet et échographie ganglionnaire ;
- stades IIC-IIIA : examen clinique, échographie et, en option, imagerie corps entier (TDM ou 18-FDG TEP TDM) ;
- stades IIIB-IIIC : examen clinique, échographie et imagerie corps entier.

Dans l'hypothèse où la technique du GS ou un traitement adjuvant sont proposés, un bilan d'imagerie initiale est à discuter.

La **consultation d'oncogénétique** est recommandée dans les situations suivantes :

- ≥ 2 mélanomes invasifs avant 75 ans chez des apparentés du premier ou du second degré ou chez un même malade ;
- présence, chez un même individu ou dans ses apparentés, d'un mélanome cutané invasif et d'un mélanome oculaire, d'un cancer du pancréas, d'un cancer du rein, d'un mésothéliome ou d'une tumeur du système nerveux central.

Les experts ont apporté quelques modifications aux modalités du suivi :

>>> Stades IA-IB

- Examen clinique tous les 6 mois pendant 3 ans, puis annuel à vie.
- Autodépistage et autosurveillance.

>>> Stades IIA-IIB

- Examen clinique tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans, puis annuel à vie.
- Autodépistage et autosurveillance.
- Échographie tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans.

>>> Stades IIC-IIIA

- Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuel à vie.
- Autodépistage et autosurveillance.
- Échographie tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans.
- Scanner ou 18-FDG PET Scan 1 fois/an pendant 3 ans.

>>> Stades IIIB-IIIC 2016

- Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuel à vie.
- Autodépistage et autosurveillance.
- Échographie tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans.
- Scanner ou 18-FDG PET Scan tous les 6 mois pendant 3 ans.

En 2016, pour la première fois, apparaît dans les recommandations de prise en charge du mélanome la place des examens de biologie moléculaire. Il n'y a pas d'indication à faire une recherche de mutation de *BRAF* sur les mélanomes primitifs à faible risque de rechute. Pour les mélanomes à fort risque de rechute (IIC) ou pour les mélanomes en stade III, la recherche de mutation peut être proposée. La connaissance du statut mutationnel est indispensable au stade IV. Elle peut être issue de l'analyse du génotypage réalisée sur la biopsie d'une métastase accessible ou, par défaut, des ganglions du curage ou de la tumeur primitive en l'absence d'autres tissus disponibles.

À noter qu'en 2017 l'AJCC a publié une nouvelle classification apportant ainsi quelques modifications à la classification AJCC de 2009. Les stades T1 sont désormais subdivisés en Breslow < 0,8 mm et > 0,8 mm. Les mitoses ont disparu de la nouvelle classification et

l'épaisseur de la tumeur est mesurée en millimètres, arrondie à une décimale (un seul chiffre après la virgule) (**tableau I**).

Prise en charge du mélanome avancé stade III inopérable et stade IV

En cas de métastase unique et facilement accessible, un traitement local pourra être réalisé (chirurgie, radiothérapie, ablation par radiofréquence, radioembolisation...). Pour les autres patients (stade III inopérable et stade IV), les modalités de prise en charge ont beaucoup évolué ces dernières années. Une analyse de la tumeur par biologie moléculaire devra systématiquement être réalisée à la recherche de mutations du gène *BRAF*.

Dès que possible, il sera proposé au patient une inclusion dans un essai thérapeutique, lui permettant ainsi d'accéder à des traitements innovants avec souvent des meilleurs taux de réponse qu'avec des traitements plus "anciens" comme les chimiothérapies.

Il existe aujourd'hui 2 principaux axes de traitement :

>>> Les thérapies ciblées pour les mélanomes porteurs de mutations du gène *BRAF*

Il existe 2 inhibiteurs de *BRAF* disponibles dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (le vémurafénib et le dabrafénib) et 2 inhibiteurs de MEK (le cobimetinib et le tramétinib). En cas de mutation *BRAF*, le patient pourra recevoir une association de *BRAF* et de MEK inhibiteurs (vémurafénib + cobimetinib ou dabrafénib + tramétinib). Le taux de réponse globale (réponse complète + réponse partielle + stabilisation) est de l'ordre de 70 %, avec une médiane de survie sans progression de 12 mois. Ces associations ont ainsi un bénéfice hautement significatif sur la survie globale des patients (25 mois).

Définition des tumeurs primitives – mélanomes		
Catégorie T	Épaisseur	Mode d'ulcération
TX : ne peut être évalué		
T0 : pas d'évidence de tumeur primitive		
Tis : <i>in situ</i>	N/A	N/A
T1	≤ 1 mm	Inconnu/non spécifié
T1a	< 0,8 mm	Sans
T1b	< 0,8 mm	Avec
	0,8-1 mm	Avec ou sans
T2	> 1-2 mm	Inconnu/non spécifié
T2a	> 1-2 mm	Sans
T2b	> 1-2 mm	Avec
T3	> 2-4 mm	Inconnu/non spécifié
T3a	> 2-4 mm	Sans
T3b	> 2-4 mm	Avec
T4	> 4 mm	Inconnu/non spécifié
T4a	> 4 mm	Sans
T4b	> 4 mm	Avec

Tableau I : Classification AJCC 2017.

■ Mises au point interactives – Thérapeutiques...

>>> Les immunothérapies

Le nivolumab et le pembrolizumab sont les 2 premiers représentants d'une nouvelle classe d'immunothérapie : les anticorps monoclonaux humanisés, inhibiteurs de PD-1. Après l'anticorps monoclonal anti-CTLA4, ces nouveaux inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire ont montré des résultats spectaculaires en termes d'amélioration de la survie globale chez ces patients, faisant aujourd'hui de l'ipilimumab une immunothérapie de 2^e intention en monothérapie. Ces 2 anticorps anti-PD1 ont actuellement l'AMM en France pour le traitement des patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique, quel que soit son statut mutationnel vis-à-vis de *BRAF*.

Le nivolumab et le pembrolizumab se lient au récepteur PD-1 et bloquent son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2 entraîne une inhibition de la prolifération des cellules. Les anticorps anti-PD1 potentialisent ainsi les réponses T anti-tumorales. Dans un essai de phase III ouvert et contrôlé (CheckMate 037), 272 patients étaient randomisés dans le bras nivolumab et 133 dans le bras chimiothérapie selon le choix de l'investigateur. Il s'agissait de patients préalablement traités par ipilimumab et/ou inhibiteur de *BRAF* en cas de mutation du gène. Dans cette étude, le taux de réponse objective dans le bras nivolumab était de 31,7 % (IC 95 % : 23,5-40,8) *versus* 10,6 % (IC 95 % : 3,5-23,1) dans le bras chimiothérapie.

Pour les 2 molécules, un profil de réponse similaire est observé avec un bénéfice en termes de survie sans progression, de survie globale, des réponses parfois tardives telles que celles observées avec l'anti-CTLA4 et un effet plateau traduisant la durabilité

de la réponse dans le temps. Concernant l'efficacité de ces inhibiteurs de *checkpoint* immunologique à l'étage cérébral, des données récemment rapportées à l'ASCO suggèrent une supériorité des anti-PD1 à l'anti-CTLA4. Par ailleurs, des données très rassurantes d'actualisation de survie sous anti-PD1 ont été rapportées à l'ASCO en 2016. La médiane de survie globale des 655 patients sous pembrolizumab atteignait 24,4 mois (20,2-29,0) et 32,2 mois (27,2-NR) chez les patients naïfs de traitement antérieur. On notera que les réponses étaient maintenues chez 59/61 (97 %) des patients en réponse complète après l'arrêt du pembrolizumab avec cependant un recul faible d'une dizaine de mois.

L'association anti-CTLA4 et anti-PD1 a permis de décrire des résultats spectaculaires au travers d'un large essai de phase III publié en 2015. Cet essai incluait 945 patients atteints de mélanome avancé, naïfs de traitement et randomisés dans les 3 bras de traitement : nivolumab seul, association nivolumab + ipilimumab, ipilimumab seul.

La survie sans progression médiane était de 11,5 mois (IC 95 % : 8,9-16,7) dans le bras combinaison *versus* 2,9 mois (IC 95 % : 2,8-3,4) dans le bras ipilimumab (HR : 0,42 ; IC 99,5 % : 0,31-0,57 ; $p < 0,001$) et de 6,9 mois (IC 95 % : 4,3-9,5) dans le groupe nivolumab seul (HR *versus* ipilimumab seul : 0,57 ; IC 99,5 % : 0,43-0,76 ; $p < 0,001$).

La survie sans progression était significativement plus élevée dans les groupes nivolumab et combinaison que dans le groupe ipilimumab. Davantage de réponses complètes étaient observées dans le groupe combinaison (11,5 %) que dans les groupes nivolumab (8,9 %) et ipilimumab (2,2 %). Ces excellents résultats sont à mettre en balance avec une fréquence beaucoup plus élevée des toxicités, et notamment des toxicités

sévères. En effet, dans le bras de combinaison, on note 55 % d'effets indésirables de grades 3 et 4 *versus* 16,3 % dans le bras nivolumab seul et 27,3 % dans le groupe ipilimumab.

Enfin, les **chimiothérapies** (Déticène, Muphoran, Temodal...) ne sont actuellement pas le traitement de première intention en raison de leur faible taux de réponse (15 à 20 %), sans amélioration de la survie globale des patients.

■ Traitements adjuvants

Récemment, le *New England Journal of Medicine* a publié deux grands essais de traitements adjuvants :

>>> **Le premier essai** randomisait 906 patients IIIB, IIIC et IV opérés pour recevoir pendant 1 an du nivolumab (3 mg/kg tous les 15 jours) *versus* de l'ipilimumab (10 mg/kg toutes les 3 semaines puis en entretien tous les 3 mois pendant 1 an). À 12 mois, la survie sans récurrence était de 70,5 % dans le bras nivolumab (IC 95 % : 66,1-74,5) et de 60,8 % dans le bras ipilimumab (IC 95 % : 56,0-65,2), (HR pour la récurrence ou le décès : 0,65 ; IC 97,56 % : 0,51-0,83 ; $p < 0,001$).

>>> **Le second essai** randomisait 870 patients stade II mutés *BRAF* V600 pour recevoir pendant 1 an aléatoirement soit l'association dabrafénib + tramétinib, soit un placebo. Là encore, les résultats avec une médiane de suivi de 2,8 années sont impressionnants. Le taux de survie sans récurrence dans le groupe thérapie ciblée à 36 mois était de 58 % *versus* 39 % dans le bras placebo (HR pour rechute : 0,47 ; IC 95 % : 0,39-0,58).

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

■ Questions flash – Thérapeutiques en dermatologie

Quand arrêter les biothérapies dans le traitement du psoriasis ?

→ Z. REGUIAI

Service de Dermatologie,
Polyclinique Courlancy, REIMS.
ResoPso (<http://www.reso.resopso.fr>).

Au cours des 15 dernières années, l'émergence des biothérapies a fondamentalement modifié les stratégies de prise en charge du psoriasis modéré à sévère. Six biothérapies ont actuellement une AMM et un remboursement dans cette indication (infliximab, étanercept, adalimumab, ustékinumab, sécukinumab, ixékiuzumab) avec des données d'efficacité et de tolérance sur le long terme, pour les plus anciennes d'entre elles, plutôt rassurantes.

La durée de maintien de ces traitements est une question fréquemment posée par les patients et une source d'interrogations pour les médecins qui les prennent en charge. En pratique courante, la tentation d'arrêter ces biothérapies peut être motivée par le caractère non vital de ces traitements, les circonstances de la vie (infections, grossesses, chirurgie...), le coût ou la rémission clinique prolongée (motif d'arrêt pour 1/4 des patients du registre espagnol Biobadaderm).

Cependant, de nombreux arguments plaident pour le maintien sur le long terme des biothérapies une fois le blanchiment obtenu (conformément aux recommandations des principales sociétés savantes) :

>>> Le contrôle sur le long terme de l'inflammation chronique peut avoir un impact sur ses comorbidités et pathologies associées au psoriasis.

>>> À l'arrêt, les rechutes sont très fréquentes, avec une perte d'efficacité de la plupart des biothérapies lorsqu'elles sont reprises.

>>> Le contrôle de la maladie sur le long terme est nettement moins important dans les stratégies de traitement intermittent vs continu. Le risque d'apparition d'effets secondaires y est également plus important : réactions anaphylactoïdes, apparition d'une immunogénicité, rebond potentiel.

Une optimisation de la prise en charge en fonction de chaque patient semble donc plus adaptée sur le long terme. Si après l'exposé de ces différents éléments, la demande d'arrêt des biothérapies exprimée par le patient demeure, alors elle devra être réalisée, dans l'idéal, pour des patients totalement et très rapidement blanchis (PASI = 0), de manière prolongée (1 an ?) et avec des molécules faiblement immunogènes. Ces stratégies thérapeutiques sont susceptibles d'évoluer dans le futur avec l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques (anti-IL23p19 notamment).

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : orateur, investigateur et/ou conseils pour AbbVie, Celgene, MSD, Novartis, LEO Pharma, Janssen, Lilly et Pfizer.

Actualités dans la prise en charge de la maladie de Verneuil

→ Z. REGUIAI

Service de Dermatologie,
Polyclinique Courlancy, REIMS.
ResoVerneuil (<http://www.resoverneuil.fr>).

La maladie de Verneuil ou hidradénite suppurée (HS) est une maladie inflammatoire chronique affectant 1 % de la population (soit 500 000 patients en France). Elle débute le plus souvent à la puberté. Elle impacte de manière significative la qualité de vie des patients atteints du fait du caractère chronique et imprévisible des poussées, des lésions en elles-mêmes (prurit, suintement, odeur, topographie génitale, douleur), mais également de la stigmatisation quelle

entraîne. Un sondage réalisé à l'initiative du collectif Verneuil notait que 89 % des personnes sondées n'avaient jamais entendu parler de la maladie de Verneuil, 41 % étaient réticentes à serrer la main d'un patient ayant une HS, 65 % à dormir avec elle et plus de 2/3 à lui faire la bise ou à avoir des relations sexuelles avec elle.

Le diagnostic d'HS est simple et repose sur des arguments cliniques. Malheureusement, l'errance diagnostique reste majeure. Deux études menées par ResoVerneuil (R-ENS Verneuil et EpiVer [Épidémiologie Verneuil]) objectivaient un délai de 8 ans et 6 médecins différents vus avant que le diagnostic ne soit posé. Il n'y avait aucun impact de la sévérité de la maladie, de la catégorie socio-professionnelle du patient ou de son milieu de vie sur ce délai diagnostique.

L'HS est une maladie complexe faisant intervenir une prédisposition génétique, une réponse inappropriée aux surinfections bactériennes, une dysrégulation de la réponse inflammatoire et des facteurs environnementaux. Dans l'étude EpiVer, 30 % des patients étaient obèses (avec une différence par rapport à la population générale quelle que soit la tranche d'âge), 75 % des femmes et 84 % des hommes étaient fumeurs de tabac, 29 % des hommes et plus de 12 % des femmes étaient des consommateurs actifs de cannabis (vs 3,1 % de la population générale).

À l'instar d'autres maladies inflammatoires chroniques, l'HS est associée à des comorbidités articulaires, digestives et à un surrisque cardiovasculaire avec une augmentation significative du risque de syndrome métabolique et d'événements cardiovasculaires majeurs. Un dépistage de ces comorbidités est recommandé et a été standardisé récemment par nos confrères espagnols.

D'un point de vue thérapeutique, des recommandations de prise en charge et

Questions flash – Thérapeutiques en dermatologie

un algorithme avaient été émis à l'EADV (*European Academy of Dermatology and Venereology*) en 2015. Sur le versant médical, l'adalimumab y était préconisé après l'échec d'une antibiothérapie associant la Dalacine et la Rifadine. Les données de vie réelle de l'usage de l'adalimumab pour le traitement de l'HS ont récemment été rapportées pour la cohorte espagnole ADAHS. 78 % des patients traités bénéficiaient d'une réduction d'au moins 50 % du nombre d'abcès et de nodules inflammatoires (score HISCR [*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*]). La différence par rapport aux études pivotales de l'adalimumab (48 % d'HISCR pour Pioneer I et 59 % pour Pioneer II) était liée à une prise en charge optimisée pour chaque patient (suivi échographique, antibiothérapie et chirurgie si nécessaire). Ces résultats confirment ainsi, une fois de plus, l'intérêt d'une prise en charge médico-chirurgicale de l'HS.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : orateur, investigateur et/ou conseils pour AbbVie.

Réactions paradoxales sous biothérapie : une conduite à tenir mieux codifiée

→ V. DESCAMPS

Service de Dermatologie,
Hôpital Bichat, PARIS.

Les réactions paradoxales sous biothérapie sont définies par des manifestations cliniques apparaissant sous un traitement biologique qui en est habituellement le traitement (soit un effet à l'opposé de celui qui est attendu). Le spectre de ces réactions est large. Celles-ci sont dominées par le psoriasis. Mais de nombreuses autres réactions paradoxales ont



Fig. 1 : Présentation typique d'un psoriasis pustuleux palmoplantaire paradoxal chez un patient traité par anti-TNF α .

été rapportées : hidradénite suppurée, entéropathie inflammatoire, uvéite, sarcroïdose, vascularite, vitiligo, pelade...

Les réactions paradoxales les plus décrites et les mieux étudiées sont les éruptions psoriasiformes. La présentation la plus fréquente est la pustulose palmoplantaire (**fig. 1**). D'autres formes de psoriasis sont décrites : apparition ou aggravation d'un psoriasis vulgaire (en particulier à présentation de psoriasis inversé des plis), apparition ou aggravation d'un rhumatisme psoriasique, alopecie inflammatoire neutrophilique.

Les psoriasis paradoxaux sont principalement associés aux anti-TNF α . Ces réactions paradoxales sont peu fréquentes : l'incidence est de 1 à 2,6/1 000 patients-années. Leur délai de survenue après l'institution du traitement est très variable. Elles sont rapportées avec tous les anti-TNF α . Elles sont observées dans toutes les indications des anti-TNF α : gastroentérologiques, rhumatologiques et dermatologiques (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, etc.). Elles sont également possibles avec les autres

biothérapies. Ainsi, des atteintes articulaires ont été rapportées sous anti-IL12/IL23 et anti-IL17.

Leur physiopathologie fait intervenir une induction de la voie interféron de type 1. Le blocage du TNF α pourrait favoriser cette augmentation de la production d'interféron. L'interféron α est connu depuis de nombreuses années comme possible inducteur de psoriasis. Cela avait été fréquemment observé chez les patients traités pour une hépatite chronique C ou dans d'autres indications des traitements par interféron α . Au sein des lésions de psoriasis paradoxal, l'augmentation de la production de la protéine MxA témoigne de cette augmentation de production de l'interféron. Cette protéine (*Myxovirus resistance protein*) est en effet normalement produite, comme son nom l'indique, en cas d'infection virale à Myxovirus et témoigne de la production d'interféron de type 1 (en particulier les interférons α et β) par les cellules dendritiques plasmacytoïdes [1]. Une stimulation de la voie IL23/IL17 est possible.

La prise en charge de ces réactions paradoxales est aujourd'hui mieux codifiée. Elle dépend de l'importance des manifestations cliniques et de la nécessité de poursuivre les anti-TNF α (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde...).

La poursuite de l'anti-TNF et la mise en place d'un traitement spécifique du psoriasis constituent le premier niveau de traitement. Dans les pustuloses palmoplantaires, un traitement topique peut être suffisant par corticothérapie locale et/ou utilisation des dérivés de la vitamine D. L'adjonction d'un traitement systémique est possible à un deuxième niveau : méthotrexate, rétinoïdes, photothérapie... À un troisième niveau, le changement de l'anti-TNF α peut être proposé mais cette réaction est souvent (mais pas systématiquement) une réaction de classe qui sera observée avec le nouvel anti-TNF α . Le traitement le plus souvent

efficace est le changement de classe de la biothérapie avec l'introduction d'un anti-IL12/IL23. L'apport des nouvelles biothérapies (anti-IL17 et anti-IL23) reste à préciser. Il est probable qu'elles constituent une autre option thérapeutique satisfaisante.

BIBLIOGRAPHIE

1. DE GANNES, GHOREISHI M, POPE J *et al.* Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol*, 2007;143:223-231.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts avec les laboratoires AbbVie, Celgene, Galderma, Janssen, LEO Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer.

Actualités dans la prise en charge du prurit

→ E. BRENAUT

Service de Dermatologie, CHU, BREST.

■ Diagnostic

La prise en charge du prurit chronique est difficile car les causes sont variées et notre arsenal thérapeutique limité. Il convient tout d'abord d'essayer d'identifier la cause. En l'absence de signes dermatologiques spécifiques, on parle de prurit *sine materia* qui peut avoir une cause systémique (insuffisance rénale, cholestase, médicament...), plus rarement une cause neuropathique ou une cause psychogène. Le terme de prurigo est réservé aux prurits accompagnés de multiples lésions de grattage. En l'absence d'étiologie retrouvée, on est face à un prurit idiopathique et le bilan étiologique sera à renouveler régulièrement. Le premier traitement est donc étiologique. Malheureusement, il n'est pas toujours efficace et une cause n'est pas toujours mise en évidence.

■ Mesures symptomatiques

Les mesures symptomatiques sont toujours utiles : toilette à l'eau froide ou tiède, éviter le chauffage excessif et la chaleur, utilisation de nettoyeurs surgras, éviter les irritants (antiseptiques), couper les ongles courts, éviter le nylon, la laine, les vêtements trop serrés et privilégier le coton. L'utilisation d'émollients est importante pour apprendre à remplacer le geste de grattage et casser le cercle vicieux prurit-grattage-prurit. Certains topiques ont des propriétés anti-prurigineuses (par exemple Sensinol, AtopiControl, Xeracalm) en contenant des substances comme l'urée, le menthol ou le polidocanol et peuvent apporter un soulagement.

Pour une prise en charge globale, il est important de dépister et traiter les troubles du sommeil ainsi que l'anxiété et la dépression qui peuvent être associés. Localement, on peut traiter les excoirations par des antiseptiques, des dermocorticoïdes et des pansements hydrocolloïdes. Compte tenu du retentissement majeur sur la qualité de vie, une psychothérapie de soutien et la prise en charge psychologique est importante.

■ Traitements topiques

Parmi les traitements topiques, les dermocorticoïdes sont utiles quand la peau est excoirée ou qu'il y a des lésions de grattage. Ce traitement, qui doit rester transitoire, permet un soulagement rapide en stoppant le cercle vicieux prurit-grattage-prurit mais, à long terme, les dermocorticoïdes semblent aggraver le prurit par l'inhibition de la prostaglandine D2. Le tacrolimus topique est utile pour les dermatoses inflammatoires ou les lésions de grattage. La capsaïcine topique (en préparation magistrale ou en patch Qutenza) est indiquée pour les prurits neuropathiques localisés comme le prurit brachioradial ou la notalgie parasthésique.

■ Traitements systémiques

Compte tenu du nombre important de médiateurs impliqués dans le prurit, les antihistaminiques ont peu d'efficacité et leur usage doit être limité. Les antihistaminiques sédatifs comme l'hydroxyzine peuvent être utilisés au coucher ; ils sont intéressants pour leurs effets antihistaminique, anti-cholinergique et anxiolytique.

La photothérapie, notamment UVB, est indiquée dans les dermatoses inflammatoires, les prurits systémiques (urémique, cholestatique) et le prurigo nodulaire. Ce traitement est mieux toléré que les traitements systémiques mais le nombre de séances total est limité.

La ciclosporine est utile dans certaines dermatoses inflammatoires et dans le prurigo mais son usage est limité par les contre-indications et les effets secondaires, d'autant que les patients pris en charge sont souvent âgés. La gabapentine et la prégabaline sont indiquées en 1^{re} intention dans les prurits neuropathiques généralisés, mais aussi dans les prurits urémiques, dans le prurigo nodulaire et le prurit de la dermatite atopique. Les effets secondaires (fatigue, somnolence, prise de poids notamment) nécessitent une augmentation lente de la dose. Les antidépresseurs sont utiles, notamment quand la composante psychogène du prurit est importante mais pas seulement. Par exemple, l'effet antiprurigineux des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme la paroxétine a été documenté dans des études contrôlées et des cas cliniques dans des pathologies comme le prurit aquagénique, le prurit paranéoplasique. La mirtazapine est un antidépresseur tétracyclique qui a montré son efficacité dans le prurit d'origine inconnue. La naltrexone peut être utilisée dans les prurits cholestatiques, urémiques ou le prurigo nodulaire mais son utilisation est limitée par les effets secondaires : nausées, vomissements, douleur abdominales, diarrhées, hépatotoxicité.

Questions flash – Thérapeutiques en dermatologie

Un traitement selon l'étiologie

Dans le cas particulier du prurit cholestatique, les traitements recommandés sont dans l'ordre : l'acide ursodésoxycholique, la rifampicine, la naltrexone puis la sertraline. Dans le cas du prurit urémique, on recommande d'utiliser la photothérapie puis la gabapentine, la prégabaline et, enfin, la naltrexone. Dans le cas d'un prurit neuropathique, le traitement fait appel essentiellement à la capsaïcine s'il est localisé (exemple : le prurit brachioradial) et à la gabapentine ou la prégabaline s'il est généralisé (exemple : les neuropathies des petites fibres).

Futur

Les avancées sur la compréhension de la physiopathologie du prurit ces dernières années font espérer que l'arsenal thérapeutique pour le prurit s'enrichisse. Des traitements ciblant les voies spécifiques du prurit, incluant des récepteurs et des neurotransmetteurs variés, sont en cours de développement. Parmi ces molécules, plusieurs sont développées par voie topique, mais surtout par voie systémique : un anti-IL31 (nemolizumab), un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 (serlopitant), l'aprémilast, un anti-JAK1...

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

Actualités dans le traitement de la pelade

→ Ph. ASSOULY

Centre Sabouraud, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La pelade, pathologie bénigne d'origine auto-immune, perturbe plus ou moins sévèrement la vie des patients par



Fig. 1.

son retentissement physique, le caractère imprévisible des épisodes et l'étendue des lésions (fig. 1).

Le risque de développer une pelade au cours de sa vie est estimé à 2,1 %. Il s'agit d'une pathologie ayant tendance à affecter des sujets plutôt jeunes (deux tiers ont moins de 30 ans), sans prédominance de sexe. Capricieuse, elle évolue par **épisodes** (notions à transmettre au patient) dont le rythme et l'importance sont variés. Selon certaines études, l'importance de la surface initiale atteinte chez l'enfant semble proportionnelle à la gravité future de la maladie.

L'altération de la **qualité de vie** d'un patient présentant une pelade est le point fondamental de la prise en charge. Elle n'est pas directement liée à la surface atteinte ni à l'ancienneté de la maladie. Elle évolue dans le temps et généralement plutôt vers un mieux pour les pelades stables et sévères. Plusieurs facteurs entrent en ligne de compte dans cette altération et de fait dans la prise en charge : des facteurs individuels (coupe de cheveux, habitudes de rasage, antécédents familiaux...), la topographie des plaques, le sexe, l'âge, la profession, l'association avec une atopie...

De nombreux traitements ont été démontrés **inefficaces**, d'autres ne peuvent qu'être considérés comme des "**sirènes thérapeutiques**" en attendant des études valides ; d'autres encore, basés sur les nouvelles connaissances physiopatho-

logiques de la pelade, sont à l'étude et enfin certains, classiques, fonctionnent d'une manière variable et constituent notre **arsenal thérapeutique actuel**.

Les dermocorticoïdes en gel ou lotion (niveau 4, ou 3 chez le jeune enfant) sont à considérer comme le traitement de base. Les corticoïdes retard injectables (le plus souvent acétonide de triamcinolone dilué entre 5 et 10 mg/mL pour le cuir chevelu) sont particulièrement utiles dans les pelades localisées ou l'atteinte des sourcils. Le dioxanthanol (dithranol, anthraline) est prescrit en préparation magistrale (0,5 à 3 %) dans les pelades en plaques du cuir chevelu pour un contact bref de 15 minutes. La PUVAthérapie, davantage que les UVB TL01, peut s'avérer utile en particulier en cas de résistance aux traitements précédents ou dans les pelades très étendues. L'immunothérapie de contact est probablement sous-utilisée en France alors qu'elle rend de grands services et peut être employée au long cours. La corticothérapie systémique est envisagée dans les pelades rapidement extensives évoluant vers un stade décalvant : soit orale classique, soit en bolus (oraux ou méthylprednisolone IV). La place du méthotrexate reste à définir en attendant les résultats du protocole MP3, prospectif, associé ou non à 20 mg de prednisone dans les pelades décalvantes.

Les nouveaux traitements à l'étude sont l'interleukine 2 à petite dose qui, après une étude récente, fait l'objet d'une ambitieuse étude prospective nationale. Les inhibiteurs de Janus kinase (anti-JAK) – tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib – agissent par le biais d'un mécanisme physiopathologique particulièrement intéressant mais leur effet semble toutefois limité (et suspensif) dans les pelades sévères. Leurs potentiels effets secondaires sont à prendre en compte pour une pathologie évoluant au long cours chez des patients souvent jeunes. La voie locale pour ces anti-JAK ne semble pas apporter, tout au moins pour le moment, les résultats attendus.

La confection d'une sorte de thymus artificiel éduquant les cellules mononuclées sanguines mérite une confirmation de l'unique étude publiée. Un anti-IL17 est en cours d'étude.

Les autres moyens de prise en charge sont la prescription d'une prothèse capillaire, le conseil d'une dermopigmentation et, dans les cas précis d'un besoin de soutien, une psychothérapie.

L'attitude pragmatique de la prise en charge d'une pelade consiste à trouver un compromis en fonction de chacun, peser les possibilités et les risques encourus, traiter au mieux ce qui gêne, sans bercer d'illusions ni décourager, s'attacher non à faire "tout repousser" mais à s'efforcer d'améliorer la qualité de vie du patient sur le long terme.

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

Le rituximab dans le traitement du pemphigus

→ M. ALEXANDRE

CRMR maladies bulleuses auto-immunes,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Le pemphigus est une des maladies auto-immunes dans lesquelles les mécanismes physiopathologiques sont le mieux compris. Au cours du pemphigus, les précurseurs médullaires des lymphocytes B (nommés pro-B) deviennent des lymphocytes B (LB) naïfs circulants, se différenciant ensuite en LB mémoires, qui eux-mêmes se différencient en plasmocytes. Les plasmocytes sécrètent les auto-anticorps (auto-Ac) pathogènes du pemphigus dirigés contre la desmoglérine 1 et/ou la desmoglérine 3 (Dsg1, Dsg3), protéines desmosomales dont la perte de fonction va entraîner la dissociation des kératinocytes au sein

de l'épiderme et donner lieu aux lésions cutanéomuqueuses.

Pour l'instant, le seul traitement ayant l'AMM est la corticothérapie (CcT) générale, souvent à forte dose, pourvoyeuse de nombreux effets indésirables (EI). L'utilisation des immunosuppresseurs classiques à visée d'épargne cortisonique repose essentiellement sur des recommandations d'experts et des études à faible niveau de preuve. En revanche, l'intérêt du rituximab (RTX) a pu être démontré par des essais thérapeutiques contrôlés. Le RTX est un Ac monoclonal anti-CD20, aboutissant à la destruction des lymphocytes porteurs du CD20 (pro B, LB naïfs et LB mémoires) et conduisant à l'arrêt de production des auto-Ac pathogènes par les plasmocytes. C'est donc fort de ce rationnel qu'il a d'abord été essayé dans les formes sévères de pemphigus corticorésistants/corticodépendants. Ainsi est né le protocole RTX1 publié dans le *NEJM*, qui a montré sur 21 patients une efficacité spectaculaire du RTX puisque qu'après un cycle 86 % des patients étaient en rémission complète (RC) [1]. La littérature rapporte ainsi plus de 400 patients traités en 2^e ou 3^e ligne par RTX avec un taux de succès de l'ordre de 80 %, au prix d'EI essentiellement infectieux. Cela a permis au RTX d'obtenir une RTU dans l'indication "pemphigus corticorésistant ou corticodépendant."

Si le taux de réponse initial est bon, qu'en est-il à distance du traitement par RTX, notamment quand les LB réapparaissent 6 à 9 mois après leur suppression ? Cette question a été étudiée pour 22 patients, dont les 21 du protocole RTX1, qui ont été suivis sur plusieurs années au plan clinique comme au plan immunologique, avec notamment étude de leur répertoire lymphocytaire B [2]. Cliniquement, les rechutes après traitement sont la norme puisqu'elles concernent 77 % des patients ; on constate toutefois, de manière fort intéressante, que 5 patients, qui avaient été traités par RTX en 1^{re} intention du fait

d'une contre-indication à la CcT, n'ont pas rechuté. Sur le plan immunologique, on assiste, lors de la restauration du *pool* lymphocytaire B, à une modification de leur phénotype puisque la population de LB naïfs devient prépondérante sur les LB mémoires ; et, dans le sous-groupe des patients longs répondeurs, on assiste en plus à une expansion de LB transitionnels de phénotype Breg, sécréteurs d'IL10, qui viennent interagir sur le dialogue LT-LB en inhibant la différenciation des LB mémoires en plasmocytes, supprimant ainsi la production d'auto-Ac pathogènes. Ainsi, le RTX, par cette double action suppressive sur les LB mémoires auto-réactifs, est le premier traitement offrant un espoir de guérison définitive dans le pemphigus, espoir d'autant plus important que l'intervention thérapeutique est précoce.

Ces résultats ont donc conduit à évaluer le RTX non pas en recours mais précocement, en 1^{re} intention. Ce fut l'objet du protocole RTX3, portant sur le RTX en 1^{re} intention dans le pemphigus, dont les résultats ont été publiés cette année dans le *Lancet* [3]. Cette étude randomisée, sans insu, a inclus 90 patients recevant soit une CcT générale standard (prednisone 1 à 1,5 mg/kg/j suivie d'une décroissance sur 12 à 18 mois), soit du RTX à la dose initiale de 2 g suivie de deux perfusions d'entretien de 500 mg, 12 et 18 mois après le traitement initial, en association à une CcT à posologie initiale réduite (prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j) suivie d'une décroissance très rapide en 3 à 6 mois. Le but de cette étude était d'évaluer si l'utilisation du RTX en 1^{re} intention pouvait améliorer l'efficacité du traitement, tout en permettant une épargne cortisonique. Les résultats ont confirmé pleinement ces hypothèses, en montrant un grand bénéfice en termes d'efficacité, puisque le taux de RC avec sevrage de tout traitement 2 ans après le début de la maladie (critère de jugement principal) passait de 34 % dans le bras CcT standard à 89 % dans le bras RTX. En outre, 70 % des patients traités par RTX étaient sevrés de la CcT à 6 mois.

Questions flash – Thérapeutiques en dermatologie

Malgré ce sevrage rapide, le taux de rechute était 2 fois moindre dans le bras RTX que dans le bras CcT standard, et la durée de RC avec sevrage de tout traitement corticoïde était 7 fois plus longue dans le groupe RTX que chez les malades recevant une CcT standard (respectivement 15 mois contre 2 mois). Durant une 3^e année de suivi après traitement, une seule rechute a été observée parmi les 41 patients du groupe RTX qui étaient en RC et sevrés en corticoïdes (2 %), suggérant une efficacité prolongée du traitement. Comme espéré, la dose totale cumulée de prednisone était 3 fois moindre (6 g contre 18 g) et le taux d'effets secondaires graves 2 fois moindre chez les malades traités par RTX par rapport au groupe recevant une CcT standard.

Plusieurs études ont montré que le taux de récurrence était élevé chez les patients traités par RTX en 2^e ou 3^e ligne, tandis que le traitement de 1^{re} ligne évalué dans cette étude a permis d'obtenir une RC se prolongeant à 3 ans chez environ 85 % des patients. Ces RC prolongées, dont un grand nombre correspondent vraisemblablement à des guérisons définitives, sont liées à la possibilité d'éliminer les LB mémoires auto-réactifs par une déplétion lymphocytaire B précoce. Ce compartiment de LB mémoires auto-réactifs est remplacé par des LB plus "jeunes" dans leur ontogénie, appelés "naïfs", ayant un répertoire plus proche de l'auto-immunité physiologique. Ces LB naïfs sont produits par la moelle osseuse pendant plusieurs années après la déplétion lymphocytaire B lorsque celle-ci est effectuée précocement. À l'inverse, les rechutes fréquemment observées chez les malades traités tardivement sont, comme dans d'autres maladies auto-immunes, liées à la réapparition de LB mémoires auto-réactifs capables de se transformer en plasmocytes produisant des anticorps pathogènes. Cela nous fait espérer une extension de l'AMM du RTX en 1^{re} intention dans les pemphigus.

En conclusion, le RTX a montré une grande efficacité et un bon profil de tolé-

rance dans le traitement des pemphigus en situation d'échec thérapeutique comme en 1^{re} intention. Il s'agit du premier traitement donnant un espoir de guérison par modification du répertoire lymphocytaire B. Des questions restent néanmoins en suspens, comme le coût médico-économique de ce traitement et le rythme des perfusions de maintenance.

BIBLIOGRAPHIE

1. JOLY P, MOUQUET H, ROUJEAU JC *et al.* A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*, 2007;357:545-552.
2. COLLIU N, PICARD D, CAILLOT F *et al.* Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med*, 2013;5:175ra30.
3. JOLY P, MAHO-VAILLANT M, PROST-SQUARCIONI C *et al.* French study group on autoimmune bullous skin diseases. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*, 2017;389:2031-2040.

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

Actualités thérapeutiques dans la pemphigoïde bulleuse

→ M. ALEXANDRE

CRM maladies bulleuses auto-immunes, Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Pour comprendre les difficultés thérapeutiques soulevées par la pemphigoïde bulleuse (PB), il est essentiel de ne pas perdre de vue qu'il s'agit d'une maladie de mauvais pronostic, avec une mor-

talité à 1 an proche de 40 %, et que cette surmortalité n'est pas attribuable au seul âge élevé des patients atteints. Les principales causes de décès au cours de la PB sont les infections (50 % des décès) et les problèmes cardiovasculaires (24 % des décès) [1]. Il a par ailleurs été établi que les deux principaux facteurs prédictifs de décès chez les patients atteints de PB étaient l'âge (risque relatif de 7,1 quand il est supérieur à 83 ans) et le mauvais état général (risque relatif de 8,2 quand l'indice de Karnofsky est inférieur à 40) [2]. Ces données nous permettent de comprendre qu'au cours de la PB, l'enjeu thérapeutique n'est pas uniquement de contrôler la maladie, il est surtout d'essayer de limiter la iatrogénicité de nos traitements chez ces patients particulièrement fragiles.

C'est dans cet esprit de diminution de la iatrogénicité qu'a été construit l'essai bien connu mené par le groupe Bulles français et publié dans le *NEJM* en 2002, comparant la corticothérapie (CcT) locale forte à la CcT générale forte à 1 mg/kg/j, qui a démontré la supériorité de la CcT locale aussi bien en termes de réduction des effets indésirables graves que de mortalité, avec une efficacité similaire voire meilleure [3]. Pourtant, il est surprenant de constater que seule la CcT générale a l'AMM et que les Français sont quasiment les seuls à utiliser la CcT locale.

1. Corticothérapie générale

La réticence des autres pays pour la CcT locale vient essentiellement du coût de cette option (coût du clobétasol crème et coût infirmier) et des problèmes d'observance du traitement local, notamment chez les patients institutionnalisés. Ainsi, nos voisins utilisent volontiers la CcT générale, mais à dose plus faible (0,5 mg/kg/j), arguant qu'il s'agit là d'une option simple, peu coûteuse, efficace et raisonnablement iatrogène.

Le groupe Bulles français a tout récemment cherché à l'évaluer au cours d'une

étude observationnelle menée sur 200 PB. Les résultats précis seront prochainement disponibles mais il apparaît en première analyse que si la CcT à 0,5 mg/kg/j semble une option acceptable dans la PB paucibulleuse, elle paraît insuffisante pour les PB ayant plus de 10 bulles/j avec moins de la moitié des patients contrôlés à la 4^e semaine, une mortalité à 1 an de plus de 30 %, et plus de deux tiers des patients pour lesquels est finalement instauré un autre traitement en cours de suivi.

2. Méthotrexate

On savait cette molécule utile en traitement de recours pour les PB corticorésistantes ou corticodépendantes, elle a maintenant été évaluée en 1^{re} intention au cours d'un essai du groupe Bulles français dont les résultats complets seront présentés aux JDP 2017. Cet essai comparait la CcT locale classique poursuivie 9 mois à une CcT locale courte de 4 à 6 semaines associée à du méthotrexate (MTX) à faible dose (10 à 12,5 mg/sem). Les inclusions ont été longues du fait de nombreux patients non éligibles à un traitement par MTX, ce qui d'emblée positionne le MTX comme une molécule qui ne pourra pas être utilisée chez tous les patients. Néanmoins, pour les patients éligibles, il ressort de cet essai que le MTX en 1^{re} intention dans la PB permet un contrôle similaire à celui de la CcT locale forte, un taux de rechutes diminué et donc plus de patients en rémission à M9. Il pose néanmoins des problèmes de tolérance qui devront probablement le faire réserver à des patients en bon état général.

3. Tétracyclines

Largement utilisées dans certains pays, notamment en Angleterre, cette habitude de prescription s'appuyait jusqu'à présent sur des études à faible niveau de preuve, dont un seul essai contrôlé ayant porté sur seulement 20 patients [4]. Cette année, ont enfin été publiés dans le *Lancet* les résultats d'un essai rando-

misé, sans insu, mené au Royaume-Uni et en Allemagne, sur les tétracyclines en 1^{re} intention dans la PB, comparant chez 256 PB la CcT générale (0,5 mg/kg/j) à la doxycycline (200 mg/j) avec autorisation d'une CcT locale ponctuelle limitée aux lésions sans dépasser 30 g/semaine [5]. Le succès, évalué à 6 semaines, était défini de manière peu stricte par la présence de moins de 3 bulles/j. Ainsi, il apparaît que l'efficacité de la doxycycline à S6 était de 74 % contre 91 % dans le groupe CcT générale. Surtout, à 1 an, il y avait 2 fois moins de mortalité dans le groupe doxycycline (18 %) que dans le groupe CcT générale (36 %), ce qui a permis aux auteurs de conclure à une non-infériorité de la doxycycline. Malgré des problèmes méthodologiques dans cette étude, on peut néanmoins retenir que l'efficacité des tétracyclines est limitée mais avérée dans la PB et que, du fait de leur faible iatrogénicité, elles peuvent avoir une place chez les patients très fragiles.

4. Omalizumab

L'omalizumab (OMZ) est un Ac monoclonal anti-IgE ayant l'AMM dans l'asthme et l'urticaire chronique. La pathogénicité des IgE au cours de la PB a été démontrée sur des modèles murins mais aussi chez des patients. Cette molécule a donc été essayée dans la PB. On retrouve une petite série de 6 cas dans la littérature : 3 en 1^{re} intention, 3 chez des patients en échec de CcT + immunosuppresseurs (IS). Dans 5/6 cas, l'OMZ a été très efficace [6], permettant d'obtenir une rémission complète avec, de manière intéressante dans la moitié des cas, une efficacité spectaculairement rapide et une excellente tolérance.

On retrouve également un *case report* avec une efficacité similaire, et nous avons l'expérience dans notre service de 7 PB résistantes aux traitements précédemment entrepris traitées avec succès et rapidité par OMZ. Ainsi, l'OMZ pourrait avoir l'intérêt d'une efficacité rapide dans les PB en situation de corticorésistance, là où le délai d'action des IS rend

parfois les choses difficilement tenables. Il présente par ailleurs un très bon profil de tolérance du fait de sa sélectivité anti-IgE, sans induire d'immunodépression, particulièrement utile chez les patients fragiles. Son intérêt risque néanmoins d'être limité aux patients avec hyperéosinophilie et hyper-IgE importante, mais cela reste à étudier.

En conclusion, l'arsenal thérapeutique au cours de la PB a tendance à s'enrichir. L'avenir est à proposer des *guidelines* adaptées à différents profils de patients (en cours de rédaction). Ainsi, on pourrait imaginer que la CcT locale forte reste le traitement de référence mais qu'on puisse proposer également : du MTX aux PB sans comorbidité et en bon état général, une CcT générale faible dose aux PB paucibulleuses ou institutionnalisées, des tétracyclines aux PB particulièrement fragiles et de l'OMZ aux PB corticorésistantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROUJEAU JC, LOK C, BASTUJI-GARIN S *et al.* High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 1998;134:465-469.
2. JOLY P, BENICHOU J, LOK C *et al.* Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol*, 2005;141:691-698.
3. JOLY P, MOUQUET H, ROUJEAU JC *et al.* A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*, 2007;357:545-552.
4. FIVENSON DP, BRENNAN DL, ROSEN GB *et al.* Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 1994;130:753-758.
5. WILLIAMS HC, WOJNAROWSKA F, KIRTSCHIG G *et al.* Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*, 2017;389:1630-1638.
6. YU KK, CREW AB, MESSINGHAM KA *et al.* Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:468-474.

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

Questions flash – Thérapeutiques en dermatologie

Les anti-interféron alpha dans le traitement des connectivites

→ J.-D. BOUAZIZ

Service de Dermatologie et INSERM U976,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les interférons (IFN) de type 1, essentiellement représentés par l'interféron α et β , sont des cytokines qui ont un rôle essentiel dans la défense antivirale. Ils sont essentiellement produits par les cellules dendritiques plasmacytoïdes, en réponse aux signaux dangers *via* des "Toll-like receptors" (TLRs). Ces interférons de type 1 vont activer en aval les monocytes puis tout le système immunitaire (lymphocytes T et B en particulier).

Plusieurs maladies dermatologiques sont caractérisées par une hyperproduction d'interféron de type 1 qui, histologiquement, se définissent par une dermite d'interface : lupus érythémateux systémique, dermatomyosite, psoriasis paradoxal sous anti-TNF α . On sait maintenant que l'hydroxychloroquine inhibe les TLR7 et 9, qu'elle inhibe *in fine* la production d'INF α par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et qu'elle peut être considérée comme le "plus vieil anti-INF α " utilisé en pratique clinique.

Il est théoriquement possible d'inhiber l'interféron α en utilisant des anticorps monoclonaux qui ciblent la cellule dendritique plasmacytoïde (talacotuzumab), l'interféron α lui-même (sifalimumab, rontalizumab) ou son récepteur (anifrolumab) [1]. Jusqu'à présent, les essais cliniques dans le lupus érythémateux systémique qui ciblent directement l'INF α ont été peu concluants en ce qui concerne l'efficacité. Des résultats très intéressants ont été obtenus avec l'anifrolumab (anti-INF α récepteur) qui faisait mieux que le placebo à la fois dans l'atteinte cutanée et systémique du lupus érythémateux systémique [2].

Une autre approche très prometteuse consiste à faire produire des anticorps anti-interféron α par le système immunitaire du patient en utilisant une approche vaccinale (vaccin kinoïde). Un essai clinique par un vaccin kinoïde anti-INF α est actuellement en cours dans la dermatomyosite. Cibler à l'avenir les interférons de type 1 dans le lupus et la dermatomyosite semble une voie prometteuse pour améliorer la prise en charge de nos patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAKER KF, ISAACS JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*, 2017 Aug 1. [Epub ahead of print]
2. FURIE R, KHAMASHTA M, MERRILL JT et al. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*, 2017;69:376-386.

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec la société suivante: investigateur principal dans un essai sponsorisé par Néovacs.

Effets secondaires des immunothérapies du mélanome

→ B. BAROUDJIAN

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les toxicités des immunothérapies du mélanome (anticorps anti-CTLA4 et anticorps anti-PD1) sont très différentes des toxicités des chimiothérapies autrefois prescrites par les onco-dermatologues. En effets, ces toxicités sont à médiation immunologique et peuvent, dans certains cas, s'apparenter à des pathologies auto-immunes. Leur mécanisme, pas toujours élucidé, est lié à leur

mode d'action : lever des freins inhibiteurs du système immunitaire et restaurer ainsi des réponses cytotoxiques.

Les toxicités sont gradées selon une classification internationale appelée CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) dans sa 4^e version. Cette classification comprend une échelle allant de 1 pour les toxicités non sévères à 5 correspondant au décès du patient.

Les anti-PD1, qui sont actuellement utilisés en première ligne pour les mélanomes avancés, sont des molécules en règle générale bien tolérées, y compris dans les populations les plus âgées.

Les toxicités tous grades confondus surviennent chez environ 79 % des patients et les toxicités les plus sévères (grades 3 et 4) surviennent chez environ 13 % des patients.

Le plus fréquent des effets indésirables rapportés est une fatigue (grades 1 et 2). Les autres effets indésirables sont synthétisés dans le **tableau I**.

Il existe également des toxicités plus rares survenant chez moins de 2 % des patients : hépatite, hypophysite, pneumopathie organisée, diabète de type 1, uvéite, myosite, néphropathie, myocardite, méningite lymphocytaire... Virtuellement, tous les organes peuvent

Toxicité	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
Diarrhée	17	2
Rash	15	0
Prurit	15	0
Nausée	10	0
Arthralgie	9	0
Vitiligo	9	0
Hypothyroïdie	10	0
Hyperthyroïdie	7	0

Tableau I : Effets indésirables des anti-PD1 autres que la fatigue.

êtres atteints. Notons que la survenue d'un vitiligo serait corrélée à une meilleure survie.

En cas de toxicité sévère, une prise en charge multidisciplinaire avec les spécialistes d'organes concernés est indispensable. Dans ce cas, il faut généralement interrompre le traitement (parfois de manière définitive) et mettre en place une corticothérapie générale. La prise en charge peut se faire dans le cadre de RCP (réunions de concertation pluridisciplinaire) d'immunotoxicité.

L'association ipilimumab + nivolumab est, elle, plus toxique. En effet, on observe des effets indésirables tous grades confondus chez plus de 90 % des patients avec des toxicités de grades 3 et 4 chez 58 % d'entre eux. Chez ces patients, les toxicités sont en règle générale plus précoces, parfois multiples et plus sévères. Elles entraînent l'arrêt de l'immunothérapie chez 30 % des patients dans les essais cliniques après 3 perfusions en moyenne. Dans les essais, on observe un bénéfice important du traitement, y compris chez les patients qui ont eu une interruption de traitement pour cause de toxicité.

Les immunothérapies ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de mélanome avancé. Leur utilisation nécessite une bonne connaissance des effets indésirables et une équipe multidisciplinaire ayant l'habitude de gérer ces toxicités. La monothérapie par anti-PD1 est bien tolérée alors que la combinaison anti-PD1 + anti-CTLA4, qui offre de meilleurs taux de réponses, entraîne une toxicité sévère chez 58 % des patients.

Nouveaux traitements des lymphomes T cutanés

→ M. BAGOT

Service de Dermatologie,
Université Paris 7 et INSERM U976,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Une actualisation des recommandations EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) pour le traitement du mycosis fongicoïde et du syndrome de Sézary a été publiée en 2017.

>>> **Aux stades précoces** sont recommandés des traitements locaux : corticostéroïdes, photothérapie (PUVA, UVB), chimiothérapie locale ou radiothérapie. Une nouvelle formulation de gel de chlorméthine à 0,02 % dans le propylène glycol est disponible sous forme d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Ce nouveau gel de chlorméthine est plus stable et a une meilleure acceptabilité cosmétique. Une étude américaine multicentrique a démontré la non-infériorité de ce gel par rapport à la chlorméthine diluée dans l'Aquaphor.

>>> **Aux stades avancés** de mycosis fongicoïde/syndrome de Sézary, les traitements recommandés sont le bexarotène, l'interféron, le méthotrexate, l'électronthérapie. Les photophérèses sont indiquées en cas d'érythrodermie. En cas d'échappement à ces traitements, on peut recourir à des chimiothérapies ou à des inhibiteurs d'histone désacétylase. Ces traitements n'induisent malheureusement le plus souvent que des réponses partielles et transitoires.

De nouveaux traitements par des anticorps monoclonaux suscitent actuellement beaucoup d'espoirs.

>>> **Le brentuximab vedotin** est un anticorps anti-CD30 chimérique conjugué à la monométhyl auristatine E, un agent cytotoxique anti-tubuline. En 2017, une étude contrôlée internationale multi-

centrique a comparé le brentuximab aux traitements classiques (bexarotène ou méthotrexate) chez des malades ayant un mycosis fongicoïde avancé réfractaire. Les résultats ont montré que le brentuximab était supérieur en termes de réponse globale, survie sans progression et qualité de vie.

>>> **Le mogamulizumab** est un anticorps humanisé avec une région Fc défuco-sylée. Cet anticorps est dirigé contre la molécule CCR4, qui est exprimée par les lymphocytes T à tropisme cutané mais aussi les lymphocytes T régulateurs. Le mogamulizumab a montré son efficacité dans les lymphomes T érythrodermiques et les syndromes de Sézary. Il est approuvé au Japon pour les lymphomes HTLV-1, les lymphomes T périphériques et les lymphomes T cutanés. Une étude contrôlée internationale multicentrique comparant l'efficacité du mogamulizumab au vorinostat, un inhibiteur d'histone désacétylase, est en cours.

>>> **IPH4102** est un nouvel anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la molécule KIR3DL2, un récepteur NK inhibiteur exprimé par 80 % des lymphomes T cutanés. KIR3DL2 est un marqueur diagnostique et pronostique pour les patients ayant un syndrome de Sézary. Une étude de phase I d'escalade de dose vient de se terminer. Cette étude montre une bonne tolérance et des résultats très prometteurs chez les malades ayant un lymphome T cutané avancé et réfractaire.

I Questions flash – Thérapeutiques en dermatologie

Hémangiomes infantiles et propranolol

→ E. BOURRAT

Service de Dermatologie, Hôpital Robert-Debré, PARIS.

En 2008, une dermatologue française découvrait puis démontrait l'efficacité spectaculaire du propranolol dans l'hémangiome infantile (HI). Cette découverte faisait immédiatement l'objet d'une publication [1], d'un dépôt de brevet par le CHU de Bordeaux et d'un projet de développement d'une forme pédiatrique de propranolol dans l'indication hémangiome pédiatrique par un laboratoire français. Une ATU était disponible dès 2012 et l'AMM obtenue en 2014 après une étude montrant une réponse globale dans 96 à 98 % des cas traités, une réponse totale ou presque totale dans 60 % des cas.

Le terme de révolution thérapeutique n'est donc pas usurpé, s'agissant d'une découverte "fortuite", à type d'extension d'indication d'un vieux médicament, dans une pathologie fréquente concernant une population à risque (très jeunes nourrissons) et pour laquelle il n'existait pas d'alternative thérapeutique satisfaisante en termes de rapport efficacité/tolérance.

Tous les dermatologues sont maintenant bien familiarisés avec la RCP

(cf. **annexe I**) de ce traitement bien que son initiation soit réservée à des médecins hospitaliers experts et que son renouvellement en ville soit plus souvent le fait de pédiatres ou de médecins généralistes prenant en charge des jeunes enfants (nécessité d'une balance adaptée!).

Dix ans après cette révolution, alors que le médicament est maintenant disponible dans 23 pays, le suivi attentif des populations traitées permet une mise à jour régulière des données sur la tolérance à long terme, les indications, les adaptations de prescription (doses, durées) de ce nouveau traitement, mais aussi une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de l'HI [2].

En matière de pathologie vasculaire du nourrisson, qu'elle soit malformative ou tumorale, il est maintenant bien montré que **le bêtabloquant en général (et le propranolol en particulier) n'est efficace que dans les hémangiomes infantiles**. Il pourrait même, pour certains, servir de test thérapeutique en cas de doute diagnostique devant une lésion vasculaire sans certitude diagnostique (HI profond) avant de proposer des examens invasifs ou difficiles d'accès (IRM).

Classiquement acquis après la naissance, **il existe en fait un marqueur cutané "précurseur" de l'HI dans plus de 65 % des cas** sous forme d'une macule discrètement télangiectasique et/ou hypochrome qui devrait permettre

un dépistage précoce de ces lésions à des soignants formés. La croissance maximale de l'HI a lieu entre la 5^e et la 7^e semaine et 80 % des HI ont terminé leur croissance à 4-5 mois. La mise en route précoce du traitement étant un facteur de bonne réponse et l'âge minimum de début du traitement étant de 5 semaines, **l'âge idéal de consultation pour un HI est de 1 mois**. Cette consultation précoce permet d'identifier les lésions à risque et d'organiser soit un suivi très rapproché dans les situations incertaines, soit la mise en route du traitement dans les indications évidentes. **Une croissance tardive des HI est possible** dans certains cas (après l'âge de 1 an, voire plus tard), surtout chez la fille, dans les localisations tête et cou et les formes profondes, ce qui explique certains rebonds à l'arrêt du traitement, la nécessité parfois de traitements prolongés et **la possibilité d'introduction tardive du traitement (après l'âge de 5 mois)**.

L'âge moyen de régression complète de l'HI est compris entre 3 et 3 ans ½ (92 % à 4 ans) et des régressions sont encore néanmoins possibles jusqu'à 8 ans. Cette régression complète se fait rarement *ad integrum* puisque **des séquelles définitives, de gravité variable, sont présentes dans 55 à 69 % des cas**: télangiectasies, excès de peau, résidu fibroadipeux, cicatrice de nécrose. Si les indications au traitement par propranolol des HI sont bien identifiées en termes de risque vital ou fonctionnel, le risque de défiguration à court ou long terme est parfois difficile à anticiper et reste parfois très subjectif. **Certains facteurs de risque de séquelles sont mieux identifiés**: HI mixte > superficiel > profond, grande taille, surface pavimenteuse > lisse, bordure abrupte > progressive. Le visage et la région mammaire chez la fille, le nez (HI "Cyrano") sont les topographies les plus concernées par les demandes de prise en charge des séquelles esthétiques. Les HI "avortés" ou à croissance limitée, segmentaires, du siège ou de la lèvre sont à haut risque d'ulcérations et

- Hémangiome avec risque fonctionnel ou vital ou de défiguration (12 %).
- Début entre 5 semaines et 5 mois d'âge (corrigé pour les prématurés).
- Durée 6 mois.
- Introduction en milieu hospitalier disposant d'une réanimation pédiatrique.
- Aucun examen complémentaire cardiaque ou biologique si pas d'antécédent notable et examen pédiatrique normal (y compris fréquence).
- J0: 1 mg/kg/j en 2 prises → J7: 2 mg/kg/j en 2 prises → J14: 3 mg/kg/j en 2 prises (facultatif).
- Surveillance clinique + fréquence cardiaque et TA toutes les heures pendant 2 heures à J0, J7 et J14.
- Renouvellement mensuel avec adaptation de la dose au poids.

Annexe I: Résumé RCP propranolol pédiatrique.

donc de douleurs et de séquelles. **Des scores d'aide à la demande d'expertise pour discuter la mise sous traitement sont en cours d'élaboration et de validation afin d'être mis à disposition du personnel médical impliqué dans la prise en charge des nourrissons [3].**

En termes de tolérance, la solution pédiatrique de propranolol est la mieux évaluée par rapport à tous les autres bêtabloquants utilisés chez l'enfant (3 766 traitements suivis). **Cette tolérance est très bonne si sont respectés les contre-indications, le monitoring et les suspensions/arrêts de traitement en cas de pathologie intercurrente ou de mauvaise tolérance [4].**

Les effets secondaires mineurs sont assez fréquents (20 %) à type d'extrémités froides, de troubles du sommeil ou d'irritabilité (donner la dose du soir le plus tôt possible). Sur le plan cardiovasculaire, il est bien démontré qu'aucun examen complémentaire (ECG ou échographie cardiaque) n'est nécessaire en l'absence d'antécédents personnels ou familiaux ou d'anomalies de l'examen clinique avant traitement et en cours d'initiation. Les données de tolérance à distance de l'arrêt du traitement sont également rassurantes sur le développement neuropsychique et staturo-pondéral de l'enfant [5-7]. En cas de mauvaise tolérance autre que cardiovasculaire dans une indication formelle, un bêtabloquant cardiosélectif (acétabulol) peut être proposé.

Enfin, la place **des bêtabloquants topiques** pour les petits hémangiomes superficiels reste à évaluer, avec un risque de passage systémique percutané non négligeable et donc de toxicité générale peut-être accru du fait de l'absence de premier passage hépatique.

En termes de physiopathologie, l'effet bénéfique des bêtabloquants dans cette indication garde sa part de mystère [8], autant d'ailleurs que la cause et l'origine des hémangiomes infantiles.

BIBLIOGRAPHIE

1. LÉAUTÉ-LABRÈZE C, DUMAS DE LA ROQUE E, HUBICHE T *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*, 2008;358:2649-2651.
2. LÉAUTÉ-LABRÈZE C, HARPER JJ, HOEGER PH. Infantile haemangioma. *Lancet*, 2017; 390:85-89.
3. MOYAKINE AV, HERWEGEN B, VAN DER VLEUTEN CJ. Use of the hemangioma severity scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas. *JAAD*, 2017;77:868-873.
4. LÉAUTÉ-LABRÈZE C, BOCCARA O, DECRUGILLIER-CHOPINET C *et al.* Safety of oral propranolol for the treatment of infantile hemangioma: a systematic review. *Pediatrics*, 2016;138. pii:20160353.
5. MOYAKINE AV, SPILLEKOM-VAN KOULIL S, VAN DER VLEUTEN CJM. Propranolol treatment of infantile hemangioma is not associated with psychological problems at 7 years of age. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:105-108.
6. MEI-ZAHAV M, BLAU H, HOSHEN M *et al.* Propranolol treatment for infantile hemangioma does not increase risk of childhood wheezing. *Pediatr Pulmonol*, 2017;52:1071-1075.
7. GONZALEZ-LLORENTE N, DEL OLMO-BENITO I, MUNOZ-OLLERO N *et al.* Study of cognitive function in children treated with propranolol for infantile hemangioma. *Pediatric Dermatology*, 2017;34:554-558.
8. WNEK A, ANDRZEJEWSKA E, KOBOS J *et al.* Molecular and immunohistochemical expression of apoptotic proteins Bax, Bcl-2 and Caspase 3 in infantile hemangioma tissues as an effect of propranolol treatment. *Immunol Lett*, 2017;185: 27-31.

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

Rapamycine et phénomène de Kasabach-Merrit

→ E. BOURRAT

Service de Dermatologie, Hôpital Robert-Debré, PARIS.

La rapamycine est une molécule de la famille des macrolides, sécrétée par

une bactérie tellurique de l'île de Pâques (dont le nom polynésien est Rapa Nui) d'où elle tire son nom. Découverte en 1975, ses propriétés antibiotiques se sont avérées rapidement très décevantes, mais elle va continuer à être développée d'abord pour son activité immunomodulatrice puis antitumorale. Elle est utilisée chez l'homme pour la première fois en 1991 dans le cadre de la prévention du rejet d'une transplantation rénale. C'est en s'intéressant au mode d'action de cette molécule qu'a été découvert mTOR (de l'anglais *Mammalian target of rapamycin*, en français cible de la rapamycine chez les mammifères) dont la rapamycine est un inhibiteur. Le mTOR est une enzyme de la famille des sérine-thréonine kinases dont la stimulation agit comme l'interrupteur de mise en route de plusieurs processus cellulaires (sous l'influence de facteurs environnementaux dont les apports en nutriments et en oxygène) dont l'anabolisme et le catabolisme, la mobilité, la croissance, le tout contribuant au maintien de l'homéostasie tissulaire en fonction. L'identification de mTOR, pivot central d'une cascade de voies d'activation régulant la synthèse protéique et les cycles cellulaires, a permis :

– de comprendre la physiopathologie de nombreuses génodermatoses pronéoplasiques (dont la sclérose tubéreuse de Bourneville) et de certains cancers en rapport avec une dérégulation germinale (constitutionnelle) ou somatique de mTOR. Les cellules malignes peuvent présenter des mutations des gènes de *PTEN*, *PI3K*, *Akt* ou *AMPK*, *TSC*, aboutissant à l'activation dérégulée de mTOR et ainsi à une prolifération cellulaire. Les inhibiteurs de mTOR permettent dans ces cas d'interrompre la transmission du signal anormal expliquant leur action antitumorale ;

– de développer d'autres inhibiteurs mTOR (ImTOR) que la rapamycine (sirolimus) tels que le temsirolimus dans les cancers du rein et l'évérolimus

La constatation de lymphœdèmes postchirurgicaux chez des patients

■ Questions flash – Thérapeutiques en dermatologie

transplantés rénaux traités par rapamycine, régressifs à l'arrêt du traitement, incite à s'intéresser aux effets vasculaires des ImTOR : mTOR étant un puissant stimulant de l'angiogenèse, c'est-à-dire de la multiplication et de la mobilité des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins mais aussi lymphatiques, *via* le VEGF3, il en découle que les ImTOR ont une activité antiangiogénique et anti-lymphangiogénique. C'est ainsi que les ImTOR vont devenir l'alternative immunosuppressive dans les syndromes de Kaposi du transplanté rénal et vont être essayés à partir de 2007, d'abord en compassionnel puis dans le cadre d'essais cliniques dans plusieurs types de tumeurs et de malformations capillaro-lymphatiques.

C'est en 2010 qu'un premier enfant, en échec thérapeutique de toutes les lignes d'un phénomène de Kasabach-Merritt (PKM), est traité pour la première fois par de la rapamycine, avec une réponse rapide spectaculaire. Le PKM est une coagulation intravasculaire disséminée secondaire à un phénomène de séquestration plaquettaire au sein d'une tumeur capillaro-lymphatique du nourrisson. Cette tumeur n'est jamais un hémangiome infantile mais soit un hémangioendothéliome kaposiforme, soit un angiome en touffes, deux tumeurs capillaires rares du nourrisson qui appartiennent à un même spectre anatomoclinique et partagent les caractéristiques suivantes :

- un aspect et une anamnèse différents d'un angiome plan ou d'un hémangiome infantile ;
- une composante lymphatique histologique ;
- une évolution souvent très chronique avec une régression spontanée souvent incomplète et très longue ;

- un risque de survenue de PKM au cours des premiers mois de vie qui se traduit par un phénomène tumoral extensif très douloureux et des stigmates biologiques de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) : thrombopénie profonde, baisse du taux de prothrombine (TP) et du fibrinogène, augmentation des D-dimères et des produits de dégradation de la fibrine (PDF).

Le PKM se complique de phénomènes compressifs dans les formes profondes (cervicales, médiastinales, rétropéritonéales) et d'hémorragies viscérales, avec une mortalité estimée entre 12 et 30 %. La corticothérapie prolongée à très forte dose reste le traitement de première ligne en Amérique du Nord malgré une efficacité très inconstante et une iatrogénicité majeure. La vincristine est une alternative plus efficace et préférée en Europe, mais d'administration difficile et avec un risque de neurotoxicité. Les antiagrégants plaquettaires sont proposés à visée préventive dans les PKM débutants (stigmates biologiques de CIVD sans manifestation tumorale clinique) ou en adjuvant ; la chirurgie et l'embolisation ont des indications très limitées.

Plusieurs *case reports* et séries non contrôlées ont confirmé l'efficacité rapide et spectaculaire des ImTOR, avec une réponse biologique (remontée des plaquettes) et tumorale dans les 15 premiers jours, et une rémission souvent complète sous traitement au bout de 1 à 2 mois [1]. Cette efficacité constante, couplée à des modalités d'administration faciles (sirop) et à une tolérance immédiate bonne (aphtes, dyslipidémie), aurait pu faire des ImTOR un traitement de première ligne du PKM [2]. L'apparition d'un lymphœdème sévère du membre inférieur (un cas publié, un

second cas personnel) non réversible à l'arrêt du traitement pourrait remettre en question cette indication première des ImTOR dans cette indication [3]. En effet, si l'ImTOR module la coagulation et empêche la séquestration plaquettaire et la croissance cellulaire au sein de la tumeur, l'inhibition de la lymphangiogenèse dans les premiers mois de vie pourrait par ailleurs perturber le développement des voies lymphatiques du nourrisson en amont de la tumeur à l'origine du lymphœdème.

En conclusion, les ImTOR sont un traitement très efficace du PKM mais leur tolérance à moyen et long terme n'est pas vérifiée dans cette indication [4].

BIBLIOGRAPHIE

1. MATSUMOTO H, OZEKI M, HORI T *et al.* Successful everolimus treatment of kaposiform hemangioendothelioma with kasabach-merritt phenomenon: clinical efficacy and adverse effects of mtor inhibitor therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2016;38:e322-e325.
2. WANG H, DUAN Y, GAO Y *et al.* Sirolimus for vincristine-resistant kasabach-merritt phenomenon: report of eight patients. *Pediatr Dermatol*, 2017;34: 261-265.
3. BOCCARA O, HADJ-RABIA S, BOURRAT E *et al.* Lymphoedema is a potential sequela of kaposiform haemangioendothelioma. *Br J Dermatol*, 2016;175:834.
4. BOCCARA O, PUZENAT E, PROUST S *et al.* Sirolimus effects on Kasabach-Merritt phenomenon coagulopathy. *Br J Dermatol*, 2017 Aug 1 0. doi: 10.1111/bjd.15883 [Epub ahead of print].

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

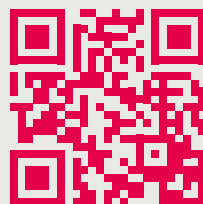


14^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATOLOGIE

Retenez dès à présent les dates des 14^{es} JIRD :

Jeudi 11 et vendredi 12 octobre 2018

Palais des Congrès – Versailles



NOUVEAU TRAITEMENT



EPIDUO® 0,3% / 2,5%, gel

adapalène / peroxyde de benzoyle

1



CONCENTRATION UNIQUE

Adapalène 0,3% / peroxyde de benzoyle 2,5%

TRIPLE ACTION

Anti-inflammatoire, anti-bactérienne, anti-rétentionnelle

EFFICACITÉ RAPIDE

Le premiers signes d'amélioration clinique apparaissent habituellement après 1 à 4 semaines de traitement

APPLICATION PAR JOUR

En fine couche du bout des doigts sur une peau nettoyée et sèche

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

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

L'utilisation d'EPIDUO 0,3%/2,5% n'est pas recommandé chez les patients atteints d'acné nodulaire sévère ou d'acné nodulo-kystique en raison du risque de réponse thérapeutique insuffisante.⁽¹⁾

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

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