

réalités

n° 269

Thérapeutiques en **DERMATO-VÉNÉROLOGIE**

Fiche de dermoscopie n° 7

Effets secondaires cutanés des biothérapies utilisées dans les pathologies inflammatoires et auto-immunes

Comment je vois l'avenir des thérapies ciblées dans le mélanome

Infiltrats cutanés granulomateux : comment les différencier ?

Dermatite atopique et qualité de vie

Actualités en dermato-mycologie

La gale du nourrisson



Des patients plus autonomes ?

LET'S GO,
un programme d'apprentissage destiné à vos patients
traités par Cosentyx®

Le laboratoire Novartis met en place un **programme d'apprentissage du geste technique de l'auto-injection** : **le programme LET'S GO**, pour les patients atteints de psoriasis modéré à sévère traités par Cosentyx®.

Le programme LET'S GO a pour objectif de **rendre vos patients autonomes** à la technique d'auto-injection de Cosentyx®.

Il s'agit d'un programme gratuit et d'accompagnement du patient.

Ce programme d'apprentissage LET'S GO met à disposition de vos patients :



Des **documents** et du **matériel d'accompagnement à l'utilisation du produit Cosentyx®**.



Un **apprentissage personnalisé** de la technique d'auto-injection **par une Infirmière Diplômée d'État** libérale formée à Cosentyx®, **au domicile du patient**.



Un **suivi téléphonique de 1 an** pour suivre l'appropriation du geste technique et assurer le bon usage du médicament.

NUMÉRO VERT

Disponible 24h/24h et 7j/7

0800 940 438

(appel gratuit depuis un poste fixe)

LET'S GO : par qui ? Et pour qui ?

Le programme LET'S GO ne peut être proposé que par les médecins **dermatologues** habilités à prescrire Cosentyx® et **avec le consentement des patients**.

Le programme LET'S GO est à destination de **tous les patients traités par Cosentyx®**, et notamment ceux qui débutent leur traitement. Il est prévu pour une durée d'1 an.

Comment obtenir plus d'informations sur le programme LET'S GO ?

Les délégués médicaux Novartis sont à votre disposition pour vous présenter le programme LET'S GO et répondre à vos questions à l'occasion d'une visite dédiée.

Vous pouvez également appeler le numéro vert mis à votre disposition et celle de vos patients afin de répondre aux questions sur le programme LET'S GO.

NUMÉRO VERT

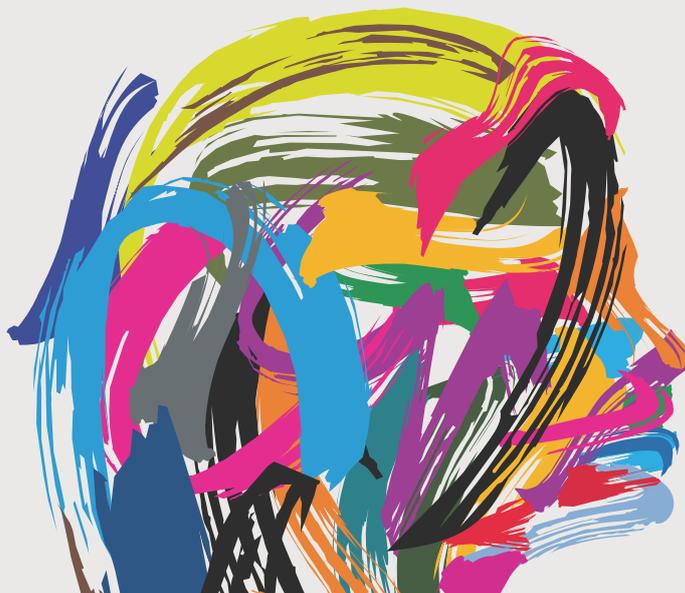
Disponible 24h/24h et 7j/7

0800 940 438

(appel gratuit depuis un poste fixe)



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



Jeudi 11 et vendredi 12 octobre 2018

Palais des Congrès – Versailles

Jeudi 11 octobre 2018

Peau et hémopathies

Peau et métabolisme

Vendredi 12 octobre 2018

Peau et environnement

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRETARIAT 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 : 1^{er} trimestre 2018

Sommaire

Février 2018

n° 269

FICHE PRATIQUE

- 5** Fiche de dermoscopie n° 7
L. Thomas

REVUES GÉNÉRALES

- 14** Comment je vois l'avenir des thérapies ciblées dans le mélanome
L. Peuvrel, B. Dréno
- 19** La dermatite atopique, une maladie au retentissement majeur
L. Misery
- 20** Dermatite atopique et qualité de vie
S. Barbarot
- 23** Actualités en dermato-mycologie
M. Mokni, N. Toukabri
- 29** La gale du nourrisson
N. Bodak



- 34** Effets secondaires cutanés des biothérapies utilisées dans les pathologies inflammatoires et auto-immunes
A.-S. Darrigade, J. Seneschal

- 39** Infiltrats cutanés granulomateux : comment les différencier ?
N. Ortonne, L. Fardet,
S. Ingen-Housz-Oro

Un bulletin d'abonnement est en page 46.

Image de couverture : ©chair0jj@shutterstock.

Fiche pratique

Fiche de dermoscopie n° 7

Cas clinique

Il s'agit d'une femme de 56 ans, de phototype IIIa avec une mauvaise aptitude au bronzage. Elle n'a pas d'antécédent dermatologique personnel, n'a pas vécu outre-mer ni été exposée aux UV artificiels. En revanche, elle recherche activement le bronzage pendant ses vacances et a des activités extérieures sans protection depuis l'adolescence. Elle ne reçoit aucun traitement et n'a pas d'antécédent médical ou chirurgical significatif. L'anamnèse familiale ne retrouve aucun antécédent carcinologique cutané ou extra-cutané.

Elle consulte adressée par son médecin traitant, ancien externe du service, pour cette lésion pigmentée "ABCDE" positive, unique en son genre sur la peau de cette patiente et constituant donc un "vilain petit canard" sémiologique (**fig. 1**). Le médecin traitant lui a dit qu'il suspectait fortement un mélanome et elle est donc, légitimement, très inquiète, surtout après la consultation de plusieurs sites internet...

Cette lésion était totalement asymptomatique, elle est légèrement prurigineuse depuis que son médecin traitant lui en a parlé. Elle est présente depuis environ 2 ans et s'étend lentement.

Le reste de l'examen cutané retrouve quelques signes de dermatohéliose du visage et du dos des mains et quelques nævus pigmentaires non suspects, sur le tronc essentiellement.

L'examen dermoscopique (polarisation + immersion) est présenté sur la **figure 2**.

Quel est votre diagnostic ?

Quelle est votre proposition de prise en charge ?



Fig. 1.

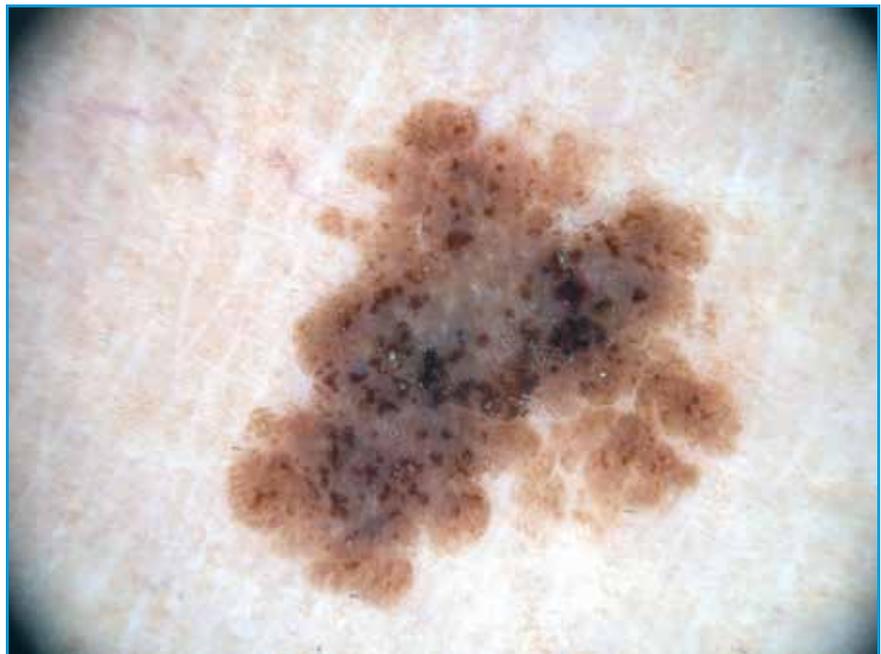


Fig. 2.

Fiche pratique

Solution

Quel est votre diagnostic ?

Il s'agit d'une kératose séborrhéique typique.

Quelle est votre proposition de prise en charge ?

Le diagnostic dermoscopique de kératose séborrhéique est suffisamment assuré pour permettre soit une abstention (toutefois difficile à proposer dans le contexte d'anxiété de la patiente), soit une destruction sans ou avec contrôle histopathologique (rappelons que dans de nombreux pays, dont la pratique médicale est certes plus "judiciarisée" que la nôtre, le "standard" de traitement de la kératose séborrhéique n'est pas la cryothérapie mais le curetage avec envoi du produit de curetage en anapath!).

Commentaires

Sur l'image dermoscopique (fig. 3), on n'observe ni réticulation, ni globules bruns agrégés, ni stries pigmentées. En revanche, plusieurs critères dermoscopiques orientent significativement vers le diagnostic de kératose séborrhéique :

- Des ouvertures pseudo-comédoniennes (*comedo-like openings*) (**flèches bleues**) de taille et de géométrie variables dont les bords sont toujours très nets. Elles pourraient être, pour certaines, confondues avec des globules bruns (**flèches jaunes**). Toutefois, il faut noter :

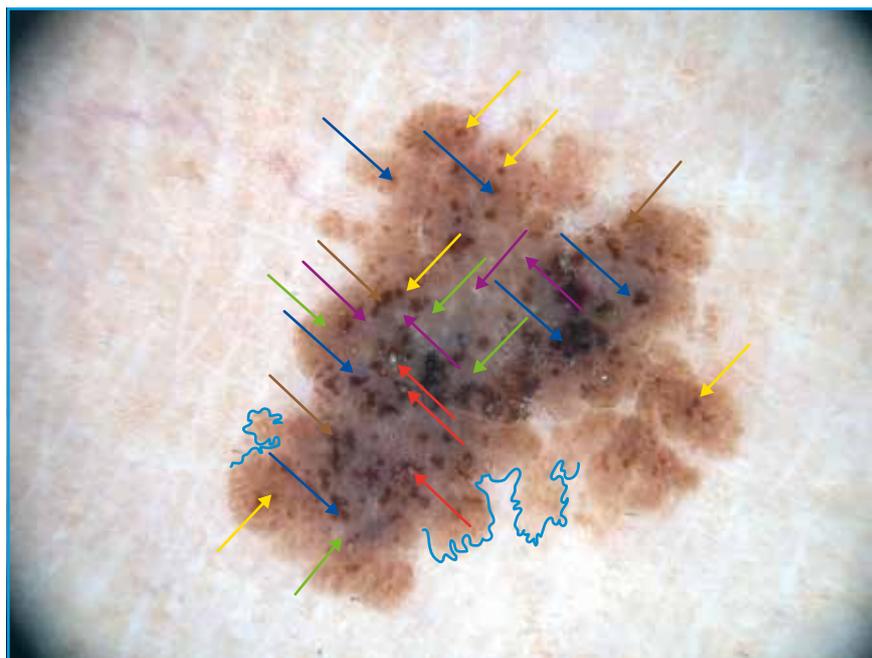


Fig. 3.

- leur limite nette ;
- leur caractère éloigné les unes des autres (et donc non "agrégé") ;
- parfois, la présence de matériel kératinien blanchâtre en leur centre (**flèches rouges**).

- Certaines de ces ouvertures pseudo-comédoniennes prennent une forme linéaire et sont dénommées "fissures" (**flèche brunes**).

- Des zones de pigmentation homogène brun-gris (**flèches vertes**).

- Une bordure nette parfois découpée de manière polyconcave et dite "mordillée" ou "mangée par les mites" (*moth-eaten*

border) (**soulignée par les traits bleu clair**).

- Des structures arrondies blanc-jaunâtre (**flèches violettes**) – ici difficiles à voir car la photographie a été prise en lumière polarisée – appelées "(pseudo-) kystes de milium" (*milia-like cysts*).

L'ensemble est asymétrique dans ses contours mais – et c'est beaucoup plus important en analyse sémiologique dermoscopique – il présente une bonne symétrie de contenu (structures identiques présentes dans les 4 quadrants de la lésion) : absence de "chaos" architectural en faveur d'une lésion bénigne.

Le diagnostic dermoscopique de la kératose séborrhéique

L. THOMAS

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

Le diagnostic clinique des kératoses séborrhéiques est le plus souvent facile devant une lésion légèrement maculeuse plus ou moins pigmentée, à consistance rigide et couverte d'une structure cornée mate à la lumière comme d'apparence "graisseuse" (d'où le nom, parfaitement inapproprié sur un plan physiopathologique, de "séborrhéique").

Il faut toutefois noter que c'est, dans les cas difficiles, l'un des diagnostics différentiels les plus difficiles du mélanome à la fois pour l'homme mais aussi pour les systèmes d'intelligence artificielle. Ainsi, de nombreux faux positifs (kératose séborrhéique excisée dans l'hypothèse d'un mélanome comme dans le cas

clinique introductif) mais malheureusement aussi de faux négatifs (mélanome traité sans histologie ou laissé en place dans l'hypothèse d'une kératose séborrhéique) surviennent dans la pratique clinique quotidienne. On estime qu'environ 3 "kératoses séborrhéiques" sur 1 000 adressées en histopathologie sont des mélanomes.

Sans résoudre toutes les difficultés, la dermoscopie permet le plus souvent d'affiner le diagnostic différentiel.

Les critères dermoscopiques classiques de la kératose séborrhéique

On l'a vu dans le cas clinique, c'est d'abord par des signes négatifs que l'approche analytique aborde le diagnostic dermoscopique de la kératose séborrhéique. L'absence de réticula-

Nota bene technique : il est important de noter dans ce chapitre introductif que les modalités d'examen modifient de manière importante les éléments sémiologiques observés, en particulier dans les kératoses séborrhéiques. L'examen dermoscopique en lumière polarisée, qui visualise mieux les structures les plus profondes de la peau, est moins performant pour les structures les plus superficielles que sont en particulier les ouvertures pseudo-comédoniennes et les pseudo-kystes de milium qui forment une grande partie du tableau sémiologique de la kératose séborrhéique (fig. 4).

tion (cf. fiche n° 1), de globules agrégés (cf. fiche n° 2) ou de stries (cf. fiches n° 3 et 4), qui sont des critères de lésion mélanocytaire, est un élément important du diagnostic. Dans la kératose séborrhéique, en particulier lorsqu'elle est pigmentée, le fond de la lésion est constitué par une coloration brun-gris légèrement opalescente, assez homogène, à bords plutôt nets même s'ils sont souvent polycaves ou "mordillés". S'y rajoutent quelques éléments sémiologiques (très) évocateurs, souvent associés les uns aux autres de manière homogène sur toute la surface de la lésion (symétrie de contenu ou tableau dit "non chaotique").

Le diagnostic dermoscopique de la kératose séborrhéique est habituellement facile et il peut être aidé par le test du "ballotement" qui est ici négatif: contrairement au naevus papuleux qui est mobilisé et déformé de façon viscoélastique par le dermoscope (signe du ballotement positif), la kératose séborrhéique se déplace "en bloc" lorsqu'on imprime un mouvement tangentiel à la lésion avec l'instrument (signe du ballotement négatif).

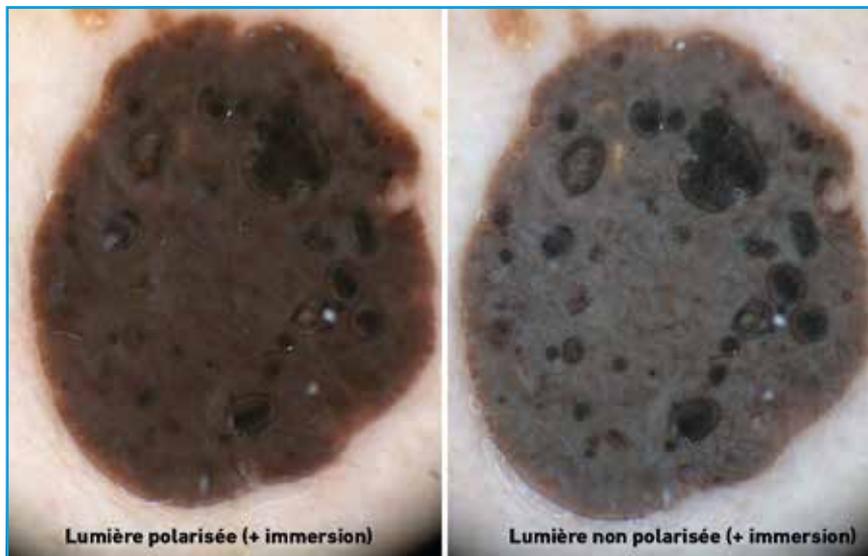


Fig. 4.

Fiche pratique

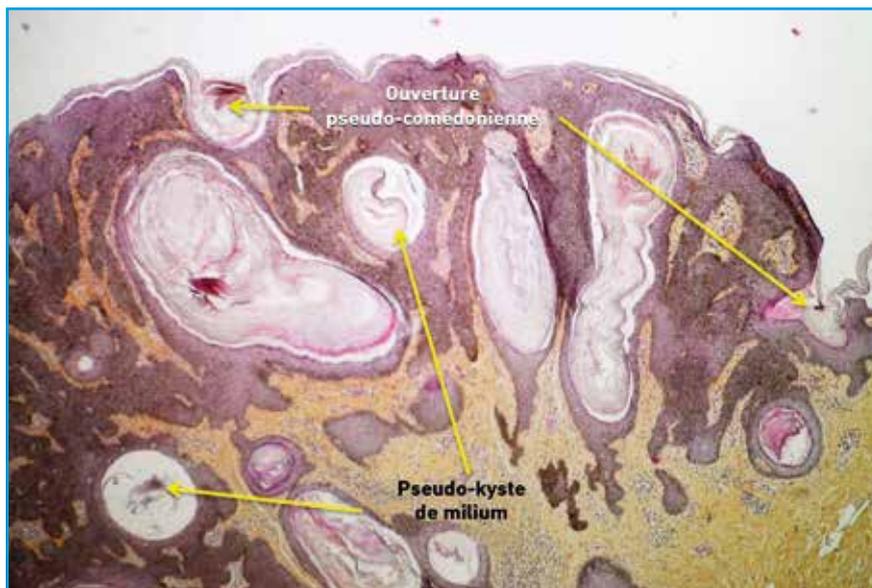


Fig. 5.

Comme on l'a vu dans les *fiches n° 3 et 6* et le verra dans les fiches suivantes, il apparaît donc important de pouvoir disposer d'appareils de dermoscopie hybrides permettant les deux modes d'illumination pour s'adapter aux différentes situations cliniques. Notons enfin que le signe du ballotement ne peut être recherché qu'avec des dermoscopes de contact (polarisés ou non)

1. Les ouvertures pseudo-comédoniennes

Il s'agit de structures ovales ou rondes, de taille et de géométrie variables, toujours très bien limitées (*fig. 2, 3 et 4*) et correspondant histologiquement à des invaginations de la surface de la kératose séborrhéique, remplies de kératine et ouvertes vers l'extérieur (*fig. 5*). Certaines ouvertures pseudo-comédoniennes sont rondes et pourraient être confondues avec des globules bruns mais elles s'en distinguent par leurs limites nettes, leur absence d'agréation, leur similarité sémiologique avec les autres structures plus grandes et plus asymétriques de la même lésion et, parfois, la présence de matériel kératinien blanc-jaunâtre en leur centre (*fig. 2 et 3*).

2. Les fissures et le patron "cérébriforme"

Certaines ouvertures pseudo-comédoniennes prennent une géométrie linéaire: on parle alors de fissures (*fig. 2 et 3*). Et lorsque la lésion est exclusivement constituée de ces fissures, elle prend alors un aspect dit "cérébriforme" (*fig. 6*) où les zones sombres correspondent à des invaginations linéaires remplies de kératine à la surface de la lésion.

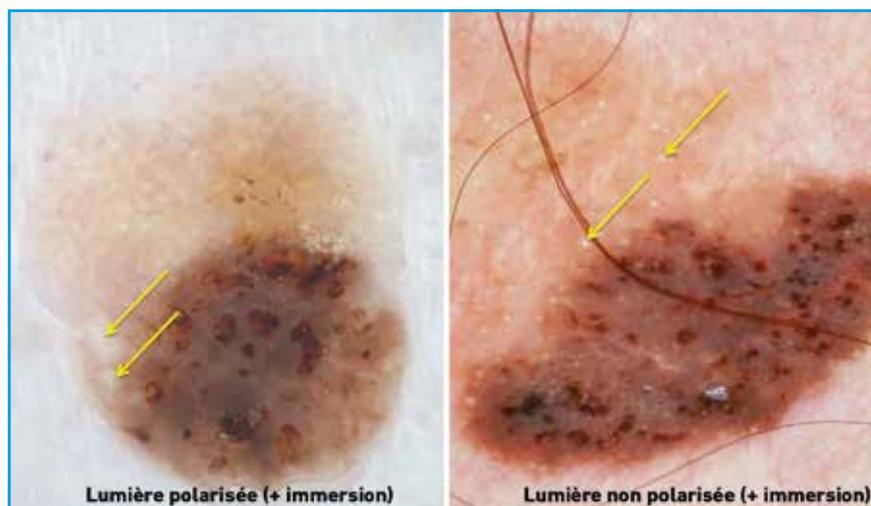


Fig. 7.

3. Les pseudo-kystes de milium

Il s'agit de structures blanches (lumière non polarisée) ou jaunâtres (lumière polarisée) arrondies (*fig. 7*) qui correspondent à des kystes kératiniens intralésionnels non ouverts vers la surface (*fig. 5*).

Notons que leur présence, tout comme celle (plus rare) des ouvertures pseudo-comédoniennes, n'est pas spécifique des kératoses séborrhéiques. On peut retrouver ces images dans d'authentiques lésions mélanocytaires (en général avec d'autres symptômes dermoscopiques), y compris des mélanomes.

4. La bordure nette et "mordillée"

En dermoscopie, tout ce qui est superficiel est bien limité: c'est donc le cas de

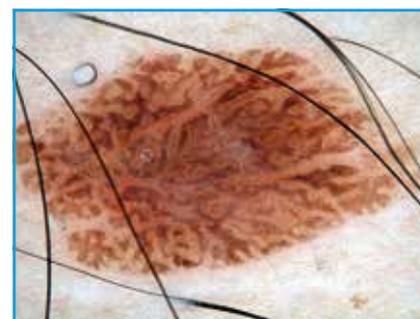


Fig. 6.

NOUVEAU

Autorisation d'importation

Hyalase® 1500 UI.

Poudre pour solution injectable
sans excipient / sans conservateur

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

L'ANSM a accordé aux Laboratoires NEGMA le 18 décembre 2017 une autorisation d'importation de **HYALASE® 1500 UI, poudre pour solution injectable (boîte de 10 ampoules)**.

Ce médicament est réservé à l'usage professionnel et aux spécialistes en chirurgie plastique, reconstructive et esthétique, en chirurgie maxillo-faciale, en chirurgie orale, en oto-rhino-laryngologie-chirurgie cervico-faciale, en dermatologie et ophtalmologie, ainsi qu'aux établissements de santé dans lesquels exercent ces professionnels.

Classe thérapeutique :

Hydrolyse des mucopolysaccharides de l'acide hyaluronique/hyaluronidase enzyme.

Indication thérapeutique :

Traitement des complications vasculaires graves au site d'injection de l'acide hyaluronique (nécroses liées à des embolies artérielles).

Pour toute question sur l'approvisionnement de Hyalase® 1500 UI, poudre pour solution injectable, nous vous invitons à contacter les Laboratoires NEGMA par téléphone au 01 61 37 20 08, par fax au 01 61 37 20 35 ou par mail advgrossistesdepositaires@wockhardt.fr

Pour toute information complémentaire, merci de contacter l'information médicale des Laboratoires NEGMA au 01 61 37 20 23.
www.laboratoiresnegma.fr

Veillez agréer, Madame, Monsieur, Cher Confrère, l'expression de nos sincères salutations.



Patrick DARSESES, Pharmacien Responsable

**NEGMA**
LABORATOIRES



Boîte de 10 ampoules

Code CIP : 3400 959116864

Code UCD : 3400 894334798

Fiche pratique

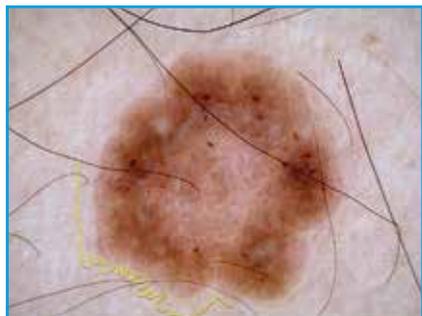


Fig. 8.



Fig. 9.

l'acanthome épidermique kératinisant superficiel plus ou moins pigmenté qu'est la kératose séborrhéique décrite dans les traités classiques "comme posée sur la peau". Cela explique aussi les bords nets des ouvertures pseudo-comédoniennes. Les structures plus profondes (comme le nævus bleu par exemple, cf. fiche n° 5) auront, en dermoscopie, des contours plus flous.

Ces contours, quoique nets, ont souvent un tracé polyconcave que l'on qualifie de "mordillé" ou "mangé par les mites" (fig. 8, bord reproduit en jaune).

Dans les kératoses séborrhéiques les plus planes, singulièrement sur l'extrémité céphalique (lentigo actinique qui n'est rien d'autre qu'une kératose séborrhéique plane), cette bordure nette et "mordillée" est parfois la principale caractéristique sémiologique de la lésion (fig. 9, bord reproduit en jaune).

5. Les vaisseaux "en épingle à cheveux"

Comme toutes les tumeurs kératinisantes, la kératose séborrhéique pré-

sente un profil vasculaire "papillaire": on y observe les vaisseaux de la papille dermique qui, lorsqu'ils sont observés de côté sur une lésion suffisamment papuleuse, prennent un aspect en épingle à cheveux entouré d'un halo plus clair. Les vaisseaux en épingle à cheveux de la kératose séborrhéique peuvent s'inscrire dans le tableau sémiologique général, être particulièrement visibles dans une lésion irritée ou traumatisée (fig. 10) ou être le seul critère dans une lésion achromique (fig. 11). Notons que l'image typique à simple boucle en forme d'épingle à cheveux est finalement assez rare (fig. 11, flèches jaunes) et que l'on observe souvent un aspect plus circonvoluté de la structure vasculaire dont, finalement, la caractéristique principale – outre le "bouclage" avec un vaisseau afférent et un vaisseau efférent – est plutôt le halo clair qui la sépare de sa voisine et le caractère répétitif de cette sémiologie vasculaire sur la surface de la lésion (fig. 11, flèches vertes). Cette manifestation vasculaire indirecte, liée à l'hyperacanthose et à la papillomatose, n'est pas spécifique



Fig. 10.

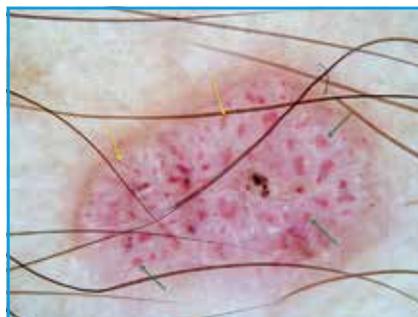


Fig. 11.



Fig. 12.

et sera en particulier également observée dans les carcinomes spinocellulaires.

6. Le fond homogène brun-gris et ses variantes

Dans la kératose séborrhéique pigmentée, le fond prend une couleur brun-gris légèrement opalescente (fig. 2 et 3). Des variations tinctoriales, du noir le plus sombre à l'absence de coloration, sont même observées d'une lésion à l'autre chez un même patient mais aussi parfois au sein de la même lésion, ce qui peut produire un tableau hétérochrome troublant cliniquement mais aussi parfois dermoscopiquement (fig. 12).

Les formes dermoscopiques inhabituelles de la kératose séborrhéique (faux positifs du diagnostic de malignité)

Il peut arriver que des caractéristiques dermoscopiques trompeuses soient observées sur d'authentiques kératoses séborrhéiques. Elles peuvent conduire à une attitude prudente de contrôle histopathologique, toujours justifié en cas de doute, ces "faux positifs" de malignité étant bien préférables à un "faux négatif".

Notons ici que ces faux positifs, de par le défaut de spécificité qu'il entraînent, constituent actuellement un obstacle majeur au développement d'outils de diagnostic automatisés des lésions cutanées pigmentées, même avec l'emploi de systèmes de réseaux neuronaux d'ap-

POINTS FORTS

- Dans la majorité des cas, le diagnostic dermoscopique de la kératose séborrhéique est facile et repose sur l'absence de signe mélanocytaire (réseau, globules bruns agrégés, stries), l'absence de "signe du ballotement" et sur la présence d'éléments sémiologiques évocateurs mais bien souvent non spécifiques :
 - des ouvertures pseudo-comédoniennes ;
 - des fissures, voire un aspect "cérébriforme" ;
 - un fond brun-gris homogène opalescent ;
 - une bordure nette parfois "mordillée" ;
 - des vaisseaux en "épingle à cheveux".
- Les lentigos actiniques du visage sont des kératoses séborrhéiques planes, et le fond homogène et les bordures nettes en sont souvent les seuls stigmates.
- La dermoscopie en lumière non polarisée est plus favorable dans la kératose séborrhéique.
- Les kératoses séborrhéiques sont parfois confondues avec des mélanomes (faux positifs souvent inévitables).
- Certains mélanomes miment une kératose séborrhéique, ce qui justifie un examen systématique et attentif et une thérapeutique prudente dans les cas non absolument typiques.

prentissage approfondi en intelligence artificielle, et que dans ce domaine, en tout cas pour l'instant, l'homme fait plutôt mieux que la machine !

1. Les kératoses séborrhéiques réticulées, globulaires ou étoilées

Une réticulation à mailles arrondies irrégulières (**fig. 13, flèches jaunes**), finalement assez facile à rattacher à une kératose séborrhéique plane du visage (lentigo actinique), est volontiers observée et ne trompera pas un clinicien entraîné.

En revanche, il sera parfois très difficile d'écarter toute arrière-pensée pour une lésion mélanocytaire devant une kératose séborrhéique réticulaire (**fig. 14**) ou une – exceptionnelle – kératose séborrhéique globulaire (**fig. 15**) ou étoilée (**fig. 16**). Notons que, dans les trois cas présentés, un examen histopathologique est quasi inévitable même pour un expert dermoscopiste !

2. Les kératoses séborrhéiques achromiques

Les kératoses séborrhéiques peu pigmentées sont souvent faciles à identifier en dermoscopie. Il est souvent beaucoup plus difficile d'écarter toute arrière-pensée pour une lésion maligne devant une kératose séborrhéique partiellement achromique, en particulier en cas d'irritation (**fig. 17**). Notons enfin que le patron vasculaire en épingle à cheveux n'est pas spécifique (**fig. 11**).

3. Les kératoses séborrhéiques régressives (ou traitées récemment)

Après un traumatisme (le plus souvent tangentiel) mais surtout après une cryothérapie, le tableau est très modifié et comporte une granulation grise ("peppering") totalement aspécifique puisque liée à la mélanophagie dermique. S'il est parfois possible d'identifier un reliquat de kératose séborrhéique sur un bord de la lésion (**fig. 18 gauche**), il n'existe parfois aucun

signe spécifique (**fig. 18 droite**). Notons que, dans ce dernier cas, rien ne permet non plus de distinguer histologiquement la lésion précessive à une cicatrice d'un

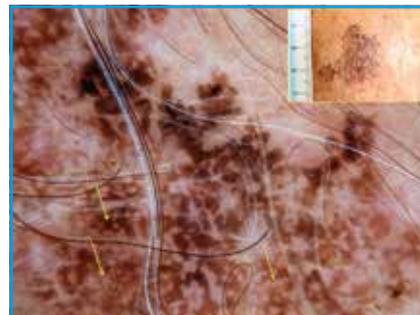


Fig. 13.



Fig. 14.

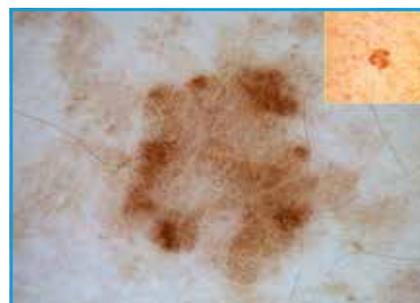


Fig. 15.



Fig. 16.

Fiche pratique



Fig. 17.

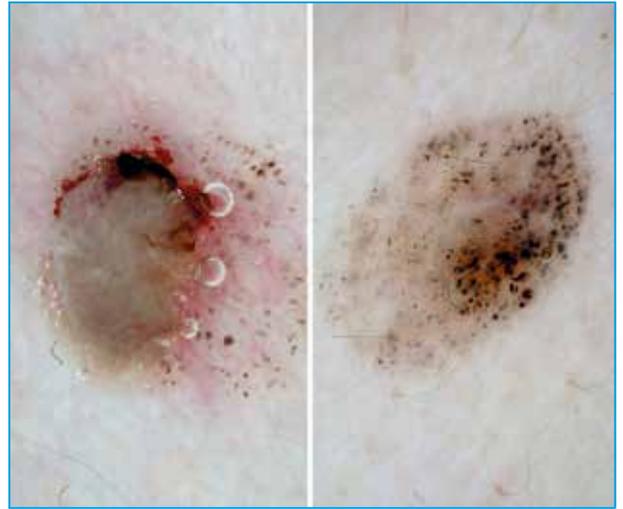


Fig. 18.

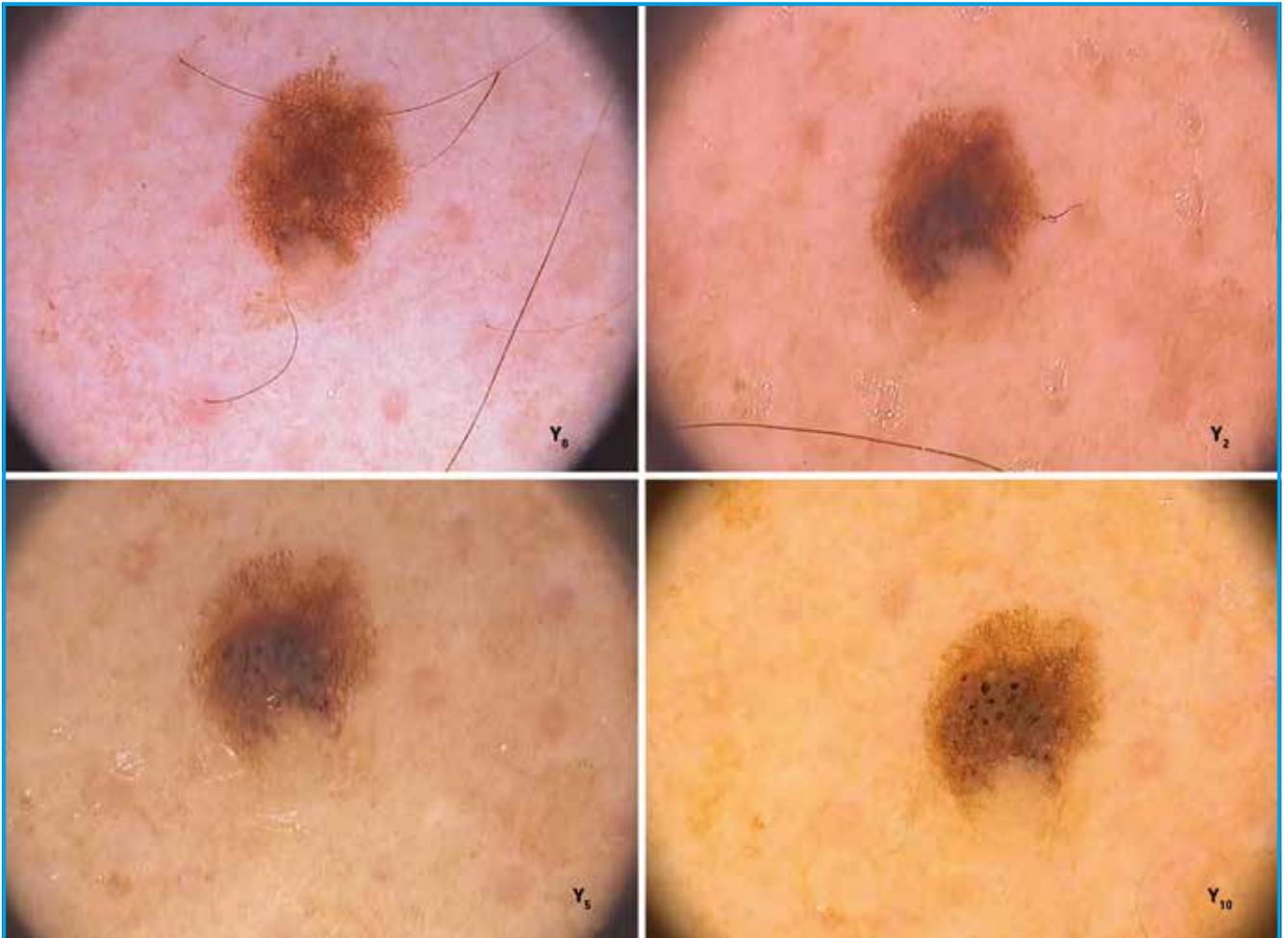


Fig. 19.



Fig. 20.

processus pigmenté totalement régressif, qu'il s'agisse d'une kératose séborrhéique, d'un nævus ou d'un mélanome.

4. Les collisions pathologiques

Il est assez commun d'observer des collisions entre kératose séborrhéique et nævus, notamment sur le tronc (fig. 19 : suivi sur 10 ans). Toutefois, des collisions de cette tumeur bénigne très fréquente ne sont pas rares avec des tumeurs malignes comme un basocellulaire (cf. fiche n° 6, fig. 17) ou un mélanome (fig. 20).

Les situations dangereuses (faux négatifs du diagnostic de malignité)

Si les faux positifs de malignité sont possibles, les faux négatifs sont bien



Fig. 21.

plus dangereux par les erreurs thérapeutiques ou les retards diagnostiques qu'ils entraînent.

Il paraît donc prudent de :

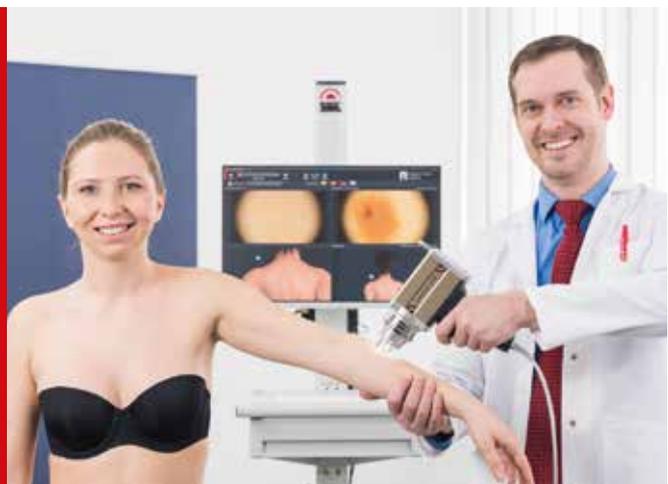
– systématiquement examiner les lésions cliniquement évocatrices de kératose séborrhéique en dermoscopie pour repérer les signes atypiques (fig. 21, flèche jaune) pouvant conduire à envisager l'hypothèse d'un mélanome en particulier ;

– ne pas choisir une méthode thérapeutique de destruction sans contrôle histologique, comme la cryothérapie, dans les cas cliniquement et/ou dermoscopiquement douteux mais préférer dans ces cas le curettage + examen histopathologique.

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

FotoFinder[®]
La référence mondiale en imagerie cutanée.

www.fotofinder.fr



I Revues générales

Comment je vois l'avenir des thérapies ciblées dans le mélanome

RÉSUMÉ : Une véritable révolution thérapeutique a eu lieu dans le mélanome métastatique depuis 2011 grâce aux immunothérapies et aux thérapies ciblées. À ce jour, le traitement de 1^{re} intention des mélanomes mutés *BRAF* est l'association d'inhibiteurs de *BRAF* et de *MEK*, et celui des mélanomes *BRAF* sauvage est l'anti-PD-1.

L'intérêt de traiter précocement les patients mutés par immunothérapie reste à évaluer. L'apparition de résistances secondaires en cours de thérapies ciblées est une vraie problématique et pourrait être limitée grâce à un traitement intermittent ou séquentiel. Après échappement thérapeutique, l'ajout d'une 3^e molécule choisie selon les mécanismes de résistance apparus est en cours d'étude. Les options thérapeutiques pour les patients *BRAF* sauvages restent limitées avec de l'espoir dans les associations de thérapies ciblées et d'immunothérapies. La gestion de la tolérance de traitements utilisés sur des durées prolongées est essentielle.



L. PEUVREL, B. DRÉNO
Service de Dermatologie, CHU de Nantes,
INSERM U1232, CIC Biothérapie, NANTES.

Le mélanome est le 9^e cancer le plus fréquent en France [1]. Son incidence était estimée en 2015 à 14 325 cas, soit 10,9 pour 100 000 habitants par an, avec 1 773 décès. Après une forte augmentation de l'incidence depuis 1980, il semble y avoir un infléchissement de la courbe des formes invasives depuis 2005. La survie à 5 ans des mélanomes cutanés était estimée sur la période de 2005 à 2010 à 91 % d'après le registre des cancers du réseau FRANCIM. Elle varie considérablement selon les stades, allant de 98 % au stade localisé à 63 % au stade locorégional et à 16 % au stade métastatique en 2011.

Une véritable révolution thérapeutique a eu lieu dans le mélanome métastatique, avec 7 obtentions d'AMM en France depuis 2011 (immunothérapies et thérapies ciblées) contre 4 les 30 années précédentes (chimiothérapies) et aucune auparavant. En 2010, un essai thérapeutique montrait pour la première fois un allongement de la survie globale dans le

mélanome métastatique chez des patients traités par ipilimumab – une immunothérapie – permettant l'obtention de son AMM en 2011. Suivait l'AMM pour des thérapies ciblées (le vémurafénib en 2012, le dabrafénib en 2013, le tramétinib en 2014 et le cobimétinib en 2015) et des immunothérapies (le nivolumab et le pembrolizumab en 2015).

Mécanismes d'action des molécules récentes

Deux grandes voies thérapeutiques ont été développées depuis 2010 dans le mélanome métastatique : l'immunothérapie et les thérapies ciblées.

L'immunothérapie vise à rétablir l'activité anti-tumorale de l'immunité en luttant contre les phénomènes de tolérance immunitaire. De façon physiologique, l'activation des cellules immunitaires se fait grâce à la présentation d'antigènes et à un co-signal activateur entre

B7 sur la cellule présentatrice d'antigène et CD28 sur le lymphocyte T (**fig. 1A**). Rapidement après cette activation, les lymphocytes T ubiquitaires expriment à leur surface le CTLA-4, co-signal inhibiteur ayant une affinité plus forte que le CD28 pour B7. Les lymphocytes T deviennent alors inactifs. Au niveau du site tumoral, la reconnaissance de l'antigène tumoral par le récepteur du lymphocyte T entraîne une activation lymphocytaire, mais les cellules tumorales peuvent exprimer un co-signal inhibiteur, le PD-L1, qui vient se fixer à PD-1 sur le lymphocyte T entraînant son inactivation (**fig. 1B**). En thérapeutique, les anticorps monoclonaux anti CTLA-4 (ipilimumab) et anti PD-1 (nivolumab et pembrolizumab) préviennent ainsi l'inhibition lymphocytaire T (**fig. 1**).

Les thérapies ciblées viennent bloquer de façon plus ou moins sélective des voies de signalisation impliquées dans le développement tumoral. De très nom-

breuses mutations impactant ces voies ont été décrites dans le mélanome [2]. Elles sont acquises dans 90 % des cas et peuvent être associées à des caractéristiques physiopathologiques, cliniques et pronostiques particulières. La voie de signalisation intracellulaire des *Mitogen-activated protein kinases* (MAPK) est celle qui est le plus souvent activée dans le mélanome (**fig. 2**). La mutation la plus fréquente est celle de *BRAF* retrouvée dans 40 à 50 % des mélanomes, et même dans 70 % de ceux en zone non photo-exposée, contre moins de 10 % dans les autres cancers [2, 3]. Il s'agit d'une mutation V600E dans plus de 90 % des cas. Les mutations de *NRAS* sont associées à un âge plus élevé du patient et à une plus grande agressivité du mélanome [3, 4]. Des mutations inactivatrices de *NF1* sont trouvées dans 46 à 70 % des mélanomes mutés ni *BRAF* ni *NRAS* [3, 5].

D'autres voies peuvent être mutées : 15 à 30 % des mélanomes muqueux

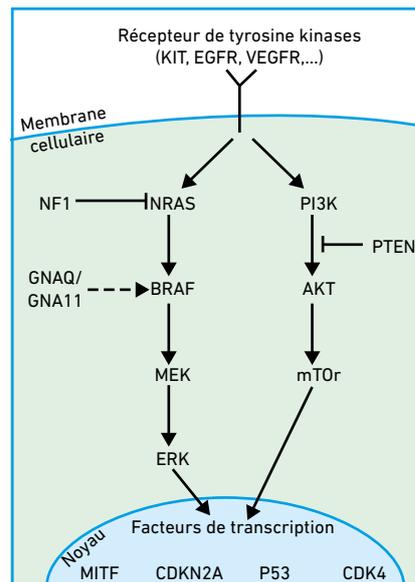


Fig. 2 : Principales voies de signalisation intracellulaires impliquées dans le mélanome.

ou acraux présentent des mutations de *c-KIT*, plus de 80 % des mélanomes uvéaux sont mutés *GNAQ* ou *GNA11*... [3]. De multiples autres mutations plus rares ont été décrites. La fréquence de la mutation *BRAF* en fait une cible thérapeutique de choix : deux molécules orales inhibent la forme mutée V600 de *BRAF*, le vémurafénib et le dabrafénib, parfois associées à des inhibiteurs de MEK, le cobimétinib et le tramétinib.

État des lieux des traitements du mélanome actuellement disponibles en France

Des taux de survie de référence, avant l'avènement des nouvelles thérapies, ont été estimés dans le mélanome métastatique en 2008 : la survie globale médiane sous chimiothérapie était de 6,2 mois avec un taux de survie à 1 an de 25,5 % et la survie sans progression médiane de 1,7 mois avec un taux de survie sans progression à 6 mois de 14,5 % [6]. Les taux de réponse étaient de 5 à 15 % [3]. Nous avons résumé dans le **tableau I** les principales données d'efficacité des immunothérapies et des thérapies ciblées actuellement disponibles. Nous

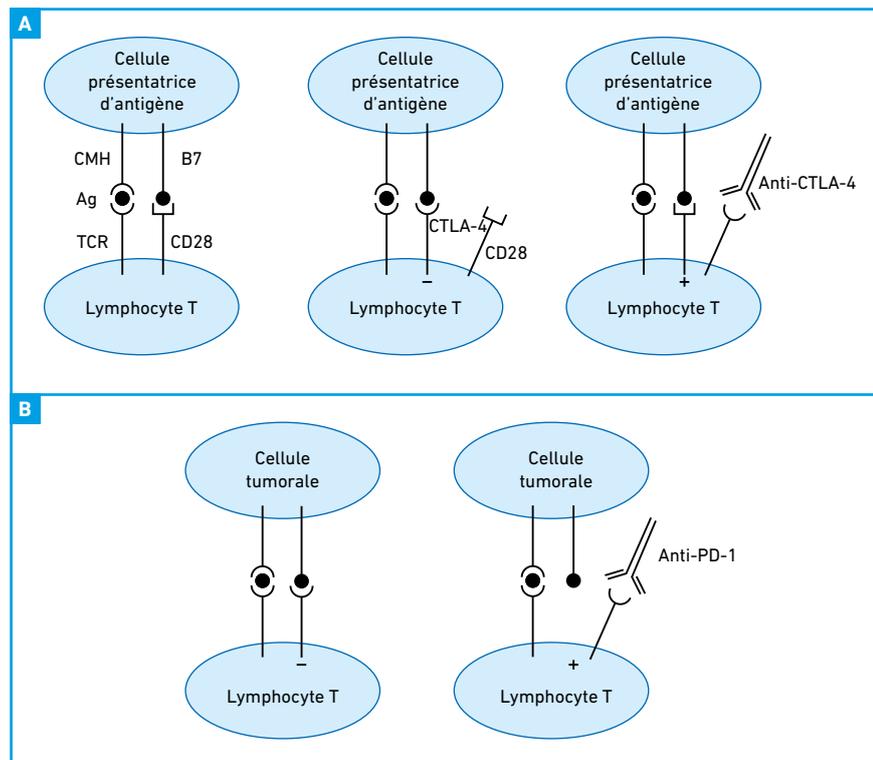


Fig. 1 : Mode d'action des immunothérapies. **A :** anti-CTLA-4. **B :** anti PD-1. CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité; Ag: antigène; TCR: récepteur du lymphocyte T.

Revue générale

	Survie globale médiane (mois)	Survie sans progression médiane (mois)	Taux de réponse	% de survie globale à 2 ans	% de survie globale à 3 ans	Prix pour 6 mois pour 60/80 kg
Vémurafénib	13-17	6-7	50-57 %	30-39 %	31 %	43 111,64 €
Dabrafénib	13-20	5-9	50-55 %	30-42 %	32 %	34 472,34 €
Vémurafénib + cobimétinib	22	10-12	70 %	49 %	37 %	76 971,38 €
Dabrafénib + tramétinib	25-27	9-11	64-69 %	51-53 %	44-45 %	68 332,08 €
Ipilimumab 3 mg/kg	10-12	3	10-15 %	31 %	22-23 %	34 440/57 400 €
Nivolumab	17-38	5-7	40-44 %	43-59 %		30 879,34/41 172,46 €
Pembrolizumab	23	3-6	34 %	49-60 %	45 %	41 171/54 894,67 €
Ipilimumab + nivolumab	NA > 36	12	58-61 %	60-64 %		?

Tableau 1 : Données d'efficacité et de coût des thérapies ciblées et immunothérapies disponibles en France. NA : non atteint.

avons inclus l'association nivolumab et ipilimumab suite à son acceptation au niveau européen, même si sa disponibilité reste difficile en France.

On peut souligner parmi ces résultats les excellents taux de réponse des associations de thérapies ciblées comme d'immunothérapies. Si les taux de réponse des anti-PD-1 sont un peu plus bas, ils ont un impact sur la survie globale médiane du même ordre que l'association de thérapies ciblées, soulignant l'efficacité prolongée de l'immunothérapie. On peut noter également que, si les monothérapies anti-*BRAF* étaient associées à des échappements thérapeutiques précoces fréquents, leur association aux inhibiteurs de MEK a permis une nette prolongation de la durée des réponses. Un plateau semble exister dans les courbes de survie après 2 ans pour les immunothérapies et 2 à 3 ans pour les associations de thérapies ciblées.

Concernant la tolérance, l'association d'immunothérapies est très toxique, avec plus de 50 % de toxicité grade 3-4, alors que les anti-PD-1 seuls sont très bien tolérés. L'ajout d'inhibiteurs de MEK aux inhibiteurs de *BRAF* améliore leur tolérance. Les arrêts de traitement pour toxicité sous thérapies ciblées concernent moins de 10 % des patients. Une comparaison indirecte des deux

associations d'inhibiteurs de *BRAF* et de MEK actuellement disponibles (vémurafénib-cobimétinib et dabrafénib-tramétinib) retrouve une efficacité similaire mais un taux d'effets indésirables, tous grades confondus et sévères, supérieur avec la 1^{re} association [7].

Des recommandations françaises sur le mélanome métastatique ont été publiées en septembre 2017 [8]. L'association d'inhibiteurs de *BRAF* et de MEK est recommandée en 1^{re} ligne chez les patients *BRAF* mutés, sauf contre-indication aux anti-MEK justifiant une monothérapie anti-*BRAF*. En cas d'évolution lente et de masse tumorale limitée, l'utilisation d'anti-PD-1 peut également être proposée. Les anti-PD-1 sont indiqués en 1^{re} ligne chez les patients *BRAF* sauvages. Vu l'importance de sa toxicité, l'association ipilimumab-nivolumab est discutée en 1^{re} ligne seulement chez les patients *BRAF* sauvages en bon état général et porteurs de peu de comorbidités. Des réponses prolongées après arrêt du traitement sont surtout rapportées sous immunothérapies [9]. L'Institut National du Cancer (INCa) recommande donc une poursuite des thérapies ciblées jusqu'à intolérance ou progression alors que les immunothérapies semblent pouvoir être arrêtées en cas de rémission complète de plus de 6 mois, voire de stabilisation de plus de 6 mois après rémission partielle [8].

Concernant l'utilisation de ces nouvelles thérapies en adjuvant, les 1^{res} données commencent tout juste à être publiées. Actuellement en France, seul l'interféron alpha a l'AMM dans cette indication. L'ipilimumab à forte dose (10 mg/kg) est autorisé au stade III depuis 2015 aux États-Unis et dans certains pays d'Europe en raison d'une amélioration de la survie globale et sans récurrence à 5 ans mais au prix d'une toxicité fréquente et sévère.

En septembre 2017, une étude a montré la supériorité du nivolumab sur l'ipilimumab en adjuvant aux stades III et IV avec une amélioration de la survie sans récurrence à 1 an (70,5 % *versus* 60,8 %) et une tolérance bien meilleure (10 % *versus* 43 % d'arrêt pour toxicité).

Une seconde étude a montré la supériorité de l'association dabrafénib et tramétinib par rapport au placebo au stade III pour les mélanomes mutés *BRAF*^{V600E} ou *BRAF*^{V600K} avec une augmentation de la survie sans récurrence (58 % *versus* 39 %) et globale (86 % *versus* 77 %) à 3 ans, sans modification du profil de tolérance connu. La place des thérapies ciblées et des immunothérapies en adjuvant reste à définir. Seront également à préciser la durée optimale de traitement ainsi que le risque de résistance au stade métastatique chez les patients traités en adjuvant.

POINTS FORTS

- Au fur et à mesure de l'apparition des nouveaux traitements et de leurs associations, il faut définir leur séquence et le profil des patients en tirant le plus de profit.
- Les principaux enjeux des mélanomes mutés *BRAF* sont le repérage des patients non répondeurs d'emblée avec le développement d'alternatives thérapeutiques et la détection précoce des échappements thérapeutiques avec optimisation des traitements de 2nde ligne.
- Seules quelques rares thérapies ciblées ont montré à ce jour un intérêt thérapeutique, qui plus est modéré, pour les mélanomes non mutés *BRAF*.
- Le traitement adjuvant du mélanome semble également en voie d'être révolutionné dans les années à venir grâce à l'utilisation de thérapies ciblées et d'immunothérapies.

Perspectives thérapeutiques chez les patients mutés *BRAF*

>>> Le 1^{er} grand enjeu des patients mutés *BRAF* est de définir la meilleure séquence entre immunothérapie et thérapies ciblées. L'efficacité rapide des thérapies ciblées est particulièrement intéressante chez les patients très symptomatiques, ayant une progression tumorale rapide et une espérance de vie limitée à court terme du fait du mélanome [10]. Le traitement de 1^{re} ligne optimal pour les patients sans menace à court terme est plus discutable au vu des réponses semblant plus prolongées sous immunothérapies, y compris après leur arrêt, avec les taux de survie à 2 et 3 ans les plus élevés. Deux études sont en cours pour essayer de définir la meilleure séquence entre une combinaison d'immunothérapie (ipilimumab-nivolumab) et une combinaison de thérapies ciblées (encorafénib-binimétinib ou dabrafénib-tramétinib).

>>> Le 2^e grand enjeu des patients mutés *BRAF* est la résistance primaire, correspondant à un échec thérapeutique d'emblée. Cette difficulté pourrait être limitée grâce à un accès plus large au séquen-

çage génomique pré-thérapeutique, afin de mieux identifier les patients ayant une activation d'une voie connue pour entraîner une résistance [9]. Par ailleurs, des essais thérapeutiques cherchent à augmenter le taux de réponses aux inhibiteurs de *BRAF* et/ou de MEK. L'association aux anti-PD-1 semble efficace mais assez toxique d'après les résultats préliminaires d'une étude toujours en cours avec le dabrafénib, le tramétinib et le pembrolizumab (87 % de taux de réponse, 67 % de toxicité grade 3-4 et 33 % d'arrêt pour toxicité).

Une autre étude est en cours avec le dabrafénib, le tramétinib et un autre anti-PD-1, le PDR001. L'association aux anti-PD-L1 semble également efficace mais moins toxique. Des études de phase I ont été publiées avec l'atézolizumab associé au vémurafénib ± au cobimétinib retrouvant des taux de réponse autour de 80 %. La durée médiane de réponse était prolongée (21 mois) et peu de patients ont dû arrêter leur traitement pour toxicité (0 à 7 %). Un autre anti-PD-L1, le durvalumab, a montré également une bonne efficacité associée au dabrafénib et au tramétinib avec des taux de réponses de 69 %, prolongées, et une bonne tolé-

rance. D'autres molécules en sont à des phases de développement plus précoces.

>>> Le 3^e grand enjeu des patients mutés *BRAF* est la résistance secondaire, c'est-à-dire un échappement thérapeutique après une réponse initiale. Elle est liée majoritairement à une réactivation isolée de la voie MAPK (mutations de *NRAS*, *MEK*, *CDKN2A*, épissages ou amplification de *BRAF*...), et plus rarement à une activation de la voie PI3K (mutations d'*AKT* et de *PTEN*), ou d'autres voies (mutations de *NF1*, *MITF*, *RAC1*, *HOXD8*, *HGFR*, *MET*...) [11-13]. Un dépistage précoce de la progression tumorale, avant toute modification radiologique ou clinique, est utile. Une piste intéressante est la recherche, en cours de traitement, de l'apparition d'une mutation connue pour être associée à cette résistance, comme *NRAS*, dans l'ADN circulant du patient [14].

Par ailleurs, des études sont en cours pour évaluer l'intérêt préventif d'un traitement intermittent ou séquentiel par dabrafénib et tramétinib [9]. La combinaison des thérapies ciblées avec une immunothérapie, ou leur utilisation séquentielle, constitue une autre piste intéressante. Enfin, une autre voie très prometteuse passe par l'ajout rationnel d'une 3^e molécule ciblant les mutations identifiées sur une biopsie après échappement. Une étude proposera ainsi prochainement d'associer après progression sous inhibiteurs de *BRAF* et MEK, l'encorafénib et le binimétinib, un inhibiteur de PI3K (buparlisib), un inhibiteur pan-FGR (BGJ398), un inhibiteur de cMET (capmatinib) ou un inhibiteur de CDK4 (ribociclib).

Perspectives thérapeutiques chez les patients non mutés *BRAF*

Les 50 à 60 % de patients *BRAF* sauvages n'ont à ce jour pas de véritable alternative thérapeutique à l'immunothérapie,

I Revues générales

en dehors de la chimiothérapie [3]. La définition de nouvelles cibles thérapeutiques pour ces patients constitue donc un réel enjeu.

Pour les patients mutés *NRAS*, une seule étude a montré une prolongation de la survie sans progression avec un inhibiteur de MEK, le binimétinib [15]. L'efficacité restait limitée avec une médiane de survie sans progression de 2,8 mois, de survie globale de 11 mois et 15 % de réponse. La tolérance était moyenne avec 68 % d'effets indésirables de grade 3-4 et 20 % d'arrêt pour toxicité. D'autres combinaisons semblent prometteuses dans des études de phase précoce en association aux inhibiteurs de MEK : avec un anti-PD-L1 (atézolizumab), des inhibiteurs de CDK4/6 ou divers inhibiteurs de la voie PI3K/AKT [3, 5].

Pour les patients mutés *c-KIT*, les inhibiteurs de *c-KIT*, imatinib, nilotinib et masatinib, donnent des taux de réponse également bas, de moins de 30 %, avec un taux de survie globale à 1 an de 51 % [5]. De multiples mécanismes de résistance secondaire ont été décrits. L'association d'une inhibition de MEK à celle de *c-KIT* semble prometteuse.

Le traitement des mélanomes uvéaux reste très difficile [3]. Des résultats encourageants ont été observés avec le sélumétinib, un inhibiteur de MEK, avec 14 % de réponses et 16 semaines de survie sans progression médiane. La tolérance était bonne avec 6 % d'arrêt pour toxicité.

Des études précliniques suggèrent que les mutations de NF1 confèrent une sensibilité à l'inhibition de MEK mais les premières expériences cliniques étaient décevantes [3]. Le taux de mutation élevé de ces patients en ferait plutôt de bons candidats à l'immunothérapie.

■ Conclusion

Des avancées thérapeutiques majeures ont eu lieu ces dernières années dans le mélanome métastatique. L'avenir des thérapies ciblées devrait passer par de nouvelles associations pour augmenter encore le nombre de patients répondeurs et la durée de réponse, mais également la population pouvant en bénéficier, hors mutations *BRAF*. Cependant, des marqueurs pronostiques et prédictifs de réponse sont nécessaires pour définir les patients relevant de ces associations, au vu de leur coût et de leur toxicité. Un travail important reste à faire pour optimiser la gestion des effets indésirables au long cours pour ces traitements devenus de plus en plus chroniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. INCa. Les cancers en France. www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Publication-de-l-edition-2015-des-Cancers-en-France
2. BASTIAN BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*, 2014;9:239-271.
3. JOHNPULLE RA, JOHNSON DB, SOSMAN JA. Molecular Targeted Therapy Approaches for BRAF Wild-Type Melanoma. *Curr Oncol Rep*, 2016;18:6.
4. FEDORENKO IV, GIBNEY GT, SMALLEY KS. NRAS mutant melanoma: biological behavior and future strategies for therapeutic management. *Oncogene*, 2013;32:3009-3018.
5. TURNER MC, ROSSFELD K, SALAMA AK *et al*. Can binimetinib, encorafenib and masitinib be more efficacious than currently available mutation-based targeted therapies for melanoma treatment? *Expert Opin Pharmacother*, 2017;18:487-495.
6. KORN EL, LIU PY, LEE SJ *et al*. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*, 2008;26:527-534.
7. DAUD A, GILL J, KAMRA S *et al*. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol*, 2017;10:3.
8. INCa. Recommandations. Traitements des patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV. <http://www.sfdermato.org/recommandations-scores-et-echelles/recommandations.html>. 2017. (accessed).
9. SPAIN L, JULVE M, LARKIN J. Combination dabrafenib and trametinib in the management of advanced melanoma with BRAFV600 mutations. *Expert Opin Pharmacother*, 2016;17:1031-1038.
10. DEVJI T, LEVINE O, NEUPANE B *et al*. Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*, 2017;3:366-373.
11. VAN ALLEN EM, WAGLE N, SUCKER A *et al*. The genetic landscape of clinical resistance to RAF inhibition in metastatic melanoma. *Cancer Discov*, 2014;4:94-109.
12. JOHNSON DB, MENZIES AM, ZIMMER L *et al*. Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. *Eur J Cancer*, 2015;51:2792-2799.
13. SHI H, HUGO W, KONG X *et al*. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. *Cancer Discov*, 2014;4:80-93.
14. GRAY ES, RIZOS H, REID AL *et al*. Circulating tumor DNA to monitor treatment response and detect acquired resistance in patients with metastatic melanoma. *Oncotarget*, 2015;6:42008-42018.
15. DUMMER R, SCHADENDORF D, ASCIERTO PA *et al*. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:435-445.

Les auteurs ont déclaré être investigatrices et co-investigatrices pour BMS, Roche, Novartis, Amgen, GSK, Merck, Provectus biopharmaceuticals et MSD.

Revue générale

La dermatite atopique, une maladie au retentissement majeur



L. MISERY
Service de Dermatologie, CHU, BREST.

La dermatite atopique (DA) peut être une affection extrêmement bénigne, se limitant à une sécheresse cutanée avec parfois un peu d'inflammation, mais elle peut aussi avoir un retentissement majeur. Sa sévérité se mesure à travers des scores cliniques mais les dermatologues doivent bien comprendre que la DA n'est pas limitée à une augmentation de l'intensité de l'érythème : c'est dans l'altération de la qualité de vie que réside la sévérité. Bien entendu, il est plus facile de dire que c'est plus ou moins rouge que d'évaluer cela.

>>> Dans le premier article, d'une série de 3, publié dans ce numéro, **Sébastien Barbarot** nous explique que la qualité de vie liée à la santé peut être évaluée par le retentissement d'une maladie sur les différentes dimensions (physique, psychologique, sociale) de la vie d'un patient et sur son état de bien-être. La qualité de vie est une des composantes du fardeau global d'une maladie (comprenant également la morbidité, la mortalité et les incapacités induites par la maladie). Plusieurs échelles permettent de mesurer ces éléments et sont incontournables dans les études cliniques. Elles ont moins leur place dans une consultation, où la relation médecin-malade permet une approche nettement plus personnalisée.

>>> Dans un prochain article, qui sera publié dans le numéro de mars, **Flavien Huet** montre bien à quel point le retentissement psychique de la DA peut être majeur. La DA est une cause de stress alors qu'elle est elle-même nettement aggravée par le stress par des mécanismes biologiques de mieux en mieux connus. Il existe donc un cercle vicieux, d'autant plus infernal que la DA est une maladie chronique, et il faut tenter de rompre ce cercle vicieux. Le rompre commence, bien sûr, par le fait de disposer de traitements efficaces de la DA, qui soient bien tolérés et utilisables au long cours. Parfois, il faut aussi apporter un soutien psychothérapeutique ou même prescrire des psychotropes. L'éducation thérapeutique est également un apport important.

>>> Par ailleurs, la DA coûte cher aux patients et à la société. En termes compréhensibles, **Charles Taieb** nous expliquera, dans un troisième article qui sera publié en mai, quel peut être ce coût, direct et indirect, individuel et collectif. Par leur efficacité, des traitements *a priori* onéreux peuvent se révéler économiques. De toute manière, si la santé a un coût, elle n'a pas de prix et il faut traiter, sans être toxique, nos patients qui souffrent d'une maladie parfois difficile à vivre.

Bonne lecture.

I Revues générales

Dermatite atopique et qualité de vie

RÉSUMÉ : La dermatite atopique (DA) est l'une des maladies inflammatoires chroniques diminuant le plus la qualité de vie (QdV). Le prurit chronique, les troubles du sommeil, les contraintes des traitements locaux et l'impact social de la maladie participent à la diminution de la QdV des patients atteints. Mesurer la qualité de vie est une étape cruciale dans le processus de choix thérapeutique, notamment avant de décider d'initier un traitement systémique. L'éducation thérapeutique est un moyen efficace d'améliorer la QdV des patients atteints de DA.



S. BARBAROT

Service de Dermatologie,
CHU Hôtel-Dieu, NANTES.

La dermatite atopique (DA), ou eczéma atopique, est une pathologie inflammatoire chronique fréquente, souvent associée à d'autres manifestations atopiques telles que l'asthme et la rhinite allergique. La fréquence croissante de la maladie et le coût global de sa prise en charge sont des problèmes de santé publique dans les pays industrialisés.

La DA débute classiquement dans la petite enfance, avant l'âge de 2 ans, et évolue par poussées en s'atténuant généralement avant l'adolescence. Elle peut néanmoins persister à l'âge adulte. Il s'agit d'une maladie multifactorielle, liée à l'intrication de facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques. L'impact de cette maladie sur la qualité de vie des patients et de leur famille est important [1-3].

■ Qualité de vie et dermatologie

La qualité de vie (QdV) liée à la santé évalue le retentissement d'une maladie sur les différentes dimensions (physique, psychologique, sociale) de la vie d'un patient et sur son état de bien-être. La QdV est l'une des composantes du fardeau global d'une maladie (comprenant également la morbidité, la mortalité et les incapacités induites par la maladie).

Le retentissement d'une maladie dermatologique inclut les répercussions directes des lésions cutanées sur la vie quotidienne mais également l'impact des traitements (temps passé aux soins, gêne à l'application des traitements locaux, effets secondaires).

La QdV est, par définition, un concept subjectif dépendant de facteurs personnels, sociaux et culturels. Ce caractère subjectif de la QdV n'est pas une faiblesse car il s'agit précisément de la dimension d'intérêt par opposition aux données objectives biomédicales mesurées par le médecin (telles que le score PASI dans le psoriasis par exemple). Cependant, il est possible de mesurer la QdV de manière "objective" dans un contexte donné (vie quotidienne ou essais cliniques) en utilisant des scores validés qui permettent de transformer des données qualitatives recueillies par des auto-questionnaires explorant plusieurs dimensions de la QdV en valeurs quantitatives.

Plusieurs types de score sont utilisés pour mesurer la QdV en dermatologie. Les scores génériques (comme le SF-36) sont peu sensibles et ne sont pas spécifiques de la dermatologie mais ils ont l'avantage de permettre des comparaisons entre les maladies (par exemple entre le diabète, les rhumatismes inflammatoires et le psoriasis). Au contraire,

certaines scores sont spécifiques d'une maladie (dermatite atopique, psoriasis, acné), ils sont très sensibles mais ne permettent pas de comparaisons entre les maladies. Enfin, certains scores sont développés pour évaluer la QdV au cours des maladies dermatologiques en général (exemples : VQ-Dermato, Skindex, DLQI en anglais). Le choix d'utiliser ce dernier type de score est habituellement un bon compromis.

Dans la vie quotidienne, la mesure de la qualité de vie permet d'évaluer globalement l'impact de la maladie et de donner de l'importance à la perception du patient dans les choix thérapeutiques. Dans les essais cliniques, la mesure de la QdV est aujourd'hui incontournable, notamment dans le domaine des maladies chroniques. Si la QdV est encore rarement choisie comme critère de jugement principal pour évaluer l'efficacité des traitements, elle est toujours choisie comme l'un des critères de jugement secondaires. Cela reflète une tendance globale de la recherche médicale vers une évaluation centrée sur le patient (*Patient-Related Outcomes*) garante d'une meilleure qualité des soins et d'une meilleure satisfaction des patients au cours des maladies chroniques.

Qualité de vie et dermatite atopique

La qualité de vie des sujets atteints de DA et de leur famille est souvent très altérée dans les formes modérées à sévères, notamment en raison du prurit, des perturbations du sommeil et de l'humeur et du caractère stigmatisant de la maladie [4]. La gravité objective de la maladie mesurée par le médecin *via* l'EASI ou le SCORAD est en général assez bien corrélée à la QdV mais cela dépend des localisations et des individus [5]. En revanche, moins la QdV est élevée et plus l'observance thérapeutique est mauvaise.

>>> Chez l'adulte atteint d'une forme sévère de DA, le retentissement sur

la QdV est l'un des plus importants parmi les maladies dermatologiques. Les patients témoignent de l'impact de la maladie sur leurs relations sociales et personnelles dû au caractère stigmatisant de la maladie, à l'impact sur l'estime de soi ("*J'ai honte de me déshabiller devant mon compagnon/ma compagne*"), au caractère imprévisible des poussées ("*Je redoute d'être rouge en public*") et au sentiment de culpabilité lié au besoin irrépensible de se gratter. Plus généralement, les patients souffrent d'un manque de compréhension de leur entourage ("*Ce n'est qu'un problème de peau...*"), d'un sentiment d'intrusion des proches ou des personnes rencontrées dans l'espace public ("*Avez-vous essayé tel traitement ? tel guérisseur ? Vous devez être trop stressé...*"). Afin d'éviter ces situations sociales anxiogènes, les patients témoignent parfois d'un repli social progressif qui participe à l'errance thérapeutique ("*On ne peut rien faire pour moi*"). Le coût financier des traitements restant à charge aux patients participe à l'impact sur la QdV.

Une initiative internationale d'harmonisation des critères de jugement dans la DA (HOME) évalue actuellement le meilleur instrument pour la mesure de la QdV dans la DA. À ce jour, le score le plus utilisé pour évaluer la QdV au cours de la DA est le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). L'auto-score POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*) comprend des items évaluant la QdV des patients. En pratique, la mesure de la QdV est un élément incontournable dans le processus de décision d'un traitement systémique.

>>> Chez l'enfant, l'impact de la maladie sur la QdV est indissociable de celle de la famille. Ainsi, la pratique du *cobedding* (qui désigne les enfants qui dorment avec leurs parents lors des poussées) retentit aussi sur l'équilibre familial. Les familles témoignent d'un sentiment de culpabilité et d'impuissance à ne pas réussir à soigner leur enfant (ce sentiment est par-

fois aggravé par les remarques de l'entourage). Le fardeau des traitements est un élément important dans le quotidien des familles car les soins sont complexes et souvent conflictuels.

La QdV est également perturbée par les restrictions de la vie quotidienne (loisirs, sorties, sport). Le score le plus utilisé pour mesurer la QdV au cours de la DA de l'enfant est le CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*) pour les enfants de 4 à 16 ans, avec sa version IDQoL (*Infants' Dermatitis Quality of Life measure*) pour les plus petits [6-7]. Comme chez l'adulte, l'altération de la qualité de vie n'est pas toujours corrélée à la gravité de la maladie, elle est néanmoins évaluée comme plus sévèrement altérée qu'au cours de l'asthme ou du diabète juvénile.

Comment améliorer la qualité de vie des patients atteints de DA ?

1. Nécessité de traitements plus efficaces

Des stratégies thérapeutiques plus efficaces et bien tolérées seraient susceptibles d'améliorer la QdV des patients atteints de DA sévère. Les données provenant des essais évaluant l'efficacité des nouveaux traitements systémiques de la DA montrent que la QdV est améliorée parallèlement à la gravité objective de la maladie [8].

2. Nécessité de l'éducation thérapeutique

Pour les patients qui n'auraient pas accès à ce type de traitement systémique, l'optimisation des stratégies thérapeutiques classiques est capitale. L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un moyen efficace d'améliorer la QdV de ces patients. L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Revue générale

Dans une enquête récente, les patients atteints de DA ou leurs parents interrogés sur leurs attentes déclaraient que l'ETP était l'un de leurs besoins majeurs [9]. Nous savons que les patients et leur famille ont besoin de mieux connaître leur maladie et ses traitements pour en améliorer la prise en charge. Le manque d'observance thérapeutique, la complexité des traitements locaux, la nécessité de s'auto-évaluer pour adapter son traitement à l'évolution de la maladie et la crainte des traitements locaux sont autant de barrières à une bonne prise en charge. Une simple information par des documents imprimés ou en ligne ne suffit pas.

L'ETP s'est développée assez tard en dermatologie par rapport aux autres disciplines (endocrinologie, pneumologie). Si la formalisation de l'ETP n'existait quasiment pas il y a 15 ans dans la DA, la plupart des recommandations actuelles l'intègrent maintenant dans la prise en charge des patients. Une revue systématique récente suggère que l'ETP a un intérêt dans la DA de l'enfant mais l'hétérogénéité des essais inclus ne permet pas encore de le dire avec un bon niveau de preuve [10]. L'expérience de nos collègues allemands a confirmé très récemment l'intérêt de l'ETP dans la DA de l'adulte [11]. Dans la vraie vie, les pratiques et le contenu des interventions d'ETP dans la DA sont très variées.

Conclusion

La DA entraîne une altération de la QdV des adultes atteints mais aussi des enfants et des familles. Dans la vie réelle, la mesure de la QdV est un outil important dans la relation thérapeutique car elle permet de mieux prendre en compte la perception du patient et d'apprécier plus globalement le fardeau de la maladie. Dans les essais cliniques, les scores de QdV sont aujourd'hui constamment utilisés dans les critères de jugement pour évaluer l'efficacité des nouveaux traitements. L'ETP est un moyen efficace d'améliorer la QdV des patients atteints de DA.

POINTS FORTS

- La DA est l'une des maladies inflammatoires chroniques diminuant le plus la qualité de vie.
- La DA entraîne une diminution de la qualité de vie des patients mais aussi de leur famille.
- Moins la qualité de vie est satisfaisante et moins l'observance thérapeutique est bonne.
- Chez l'adulte, le score le plus souvent utilisé est le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Chez l'enfant, il s'agit du CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*).
- Mesurer la qualité de vie est une étape cruciale avant de décider d'initier un traitement systémique et au cours du suivi des patients.
- L'éducation thérapeutique est un moyen efficace d'améliorer la QdV des patients atteints de DA.

BIBLIOGRAPHIE

1. WEIDINGER S, NOVAK N. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2016;387:1109-1122.
2. WOLLENBERG A, ORANJE A, DELEURAN M *et al*. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:729-747.
3. EICHENFIELD LF, TOM WL, BERGER TG *et al*. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:116-132.
4. SIBBALD C, DRUCKER AM. Patient Burden of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*, 2017;35:303-316.
5. BEN-GASHIR MA, SEED PT, HAY RJ. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2004;150:284-290.
6. BASRA MK, SUE-HO R, FINLAY AY. The Family Dermatology Life Quality Index: measuring the secondary impact of skin disease. *Br J Dermatol*, 2007;156:528-538.
7. LEWIS-JONES MS, FINLAY AY, DYKES PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol*, 2001;144:104-110.
8. DE BRUIN-WELLER M, 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.
9. BATCHELOR JM, RIDD MJ, CLARKE T *et al*. The Eczema Priority Setting Partnership: a collaboration between patients, carers, clinicians and researchers to identify and prioritize important research questions for the treatment of eczema. *Br J Dermatol*, 2013;168:577-582.
10. ERSSER SJ, COWDELL F, LATTER S *et al*. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;1:CD004054.
11. HERATIZADEH A, WERFEL T, WOLLENBERG A *et al*. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:845-853.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: essais cliniques en qualité d'investigateur principal (Pierre Fabre, Sanofi Genzyme, Regeneron); essais cliniques en qualité d'investigateur associé (Janssen, Pierre Fabre); interventions ponctuelles: conseil (Pierre Fabre, Novalac, Sanofi); conférences en qualité d'intervenant (Janssen, Galderma, Bioderma, Sanofi Genzyme) et en qualité d'auditeur (Janssen, Abbvie, Bioderma, Novartis).

Revue générale

Actualités en dermato-mycologie

RÉSUMÉ: Les infections fongiques humaines sont très fréquentes. Elles affectent tous les genres, les âges, les milieux socio-économiques et toutes les régions. Les actualités en dermato-mycologie concernent les aspects génétiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. La prédisposition génétique ou familiale aux infections fongiques implique des molécules ayant un rôle dans la défense immunitaire contre les champignons tel que les récepteurs Dectin-1, la CARD9, le facteur STAT et le gène *DEFB4*.

Sur le plan clinique, les dermatophyties génitales pourraient avoir, selon certains cas rapportés, une transmission sexuelle. En plus des classiques examens diagnostiques des mycoses, de nouvelles méthodes de biologie moléculaire de diagnostic et de typage telles que différents types de PCR et la spectrométrie de masse MALDI-TOF voient le jour.

Les nouveaux traitements comme la terbinafine, l'itraconazole et le fluconazole sont au moins aussi efficaces que la griséofulvine dans le traitement des teignes tondantes à *Trichophyton*. Enfin, de nouvelles molécules topiques comme le luliconazole, la naftifine, l'efinaconazole et le tavaborole viennent s'ajouter aux topiques déjà présents dans le traitement des dermatophyties de la peau et des ongles.



M. MOKNI, N. TOUKABRI
Service de Dermatologie,
Hôpital La Rabta, TUNIS.

Les infections fongiques humaines sont parmi les maladies les plus prévalentes à l'échelle mondiale. Elles affectent tous les genres, les âges, les milieux socio-économiques et les régions. Elles peuvent être classées en muco-cutanées, systémiques et opportunistes. Les infections cutanéomuqueuses ou infections fongiques superficielles sont causées par des levures (espèces *Candida* et *Malassezia*), des dermatophytes (espèces *Microsporum*, *Epidermophyton* et *Trichophyton*) et des moisissures. Ces infections s'étendent dans l'épiderme et peuvent envahir les cheveux et les ongles. Le dermatophyte le plus fréquent est *Trichophyton rubrum*.

L'incidence des infections fongiques a été corrélée à certaines conditions telles que les états d'immunodépression, l'obésité, le diabète et l'âge avancé. Les facteurs environnementaux prédisposants incluent l'humidité, les chaussures occlusives, l'hyperhidrose, les animaux domestiques et les objets ou surfaces contaminés.

Susceptibilité génétique aux infections mycosiques

Il existe beaucoup d'arguments en faveur de l'implication des anomalies spécifiques de l'immunité innée et adaptative dans la prédisposition des individus aux infections fongiques superficielles. Cette prédisposition génétique ou familiale implique des molécules ayant un rôle dans la défense immunitaire contre les champignons telles que les récepteurs Dectin-1, la *Caspase recruitment domain-containing protein 9* (CARD9), le facteur de transcription transducteur de signal et activateur de transcription (STAT) et le gène de la β 4-défensine (*DEFB4*). Récemment, un déficit génétique autosomique récessif du CARD9 a été identifié chez 17 patients atteints de dermatophytose profonde ou maladie dermatophytique (*fig. 1*) [1].

Dans une autre étude récente analysant l'interaction des réponses immunes innée et adaptative dans la pathogénie



taltz[®]

(ixékizumab)
injectable

REDÉCOUVRIR MA PEAU

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

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE RECOMMANDÉE PAR LA HAS⁽²⁾ :

TALTZ[®] est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

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

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

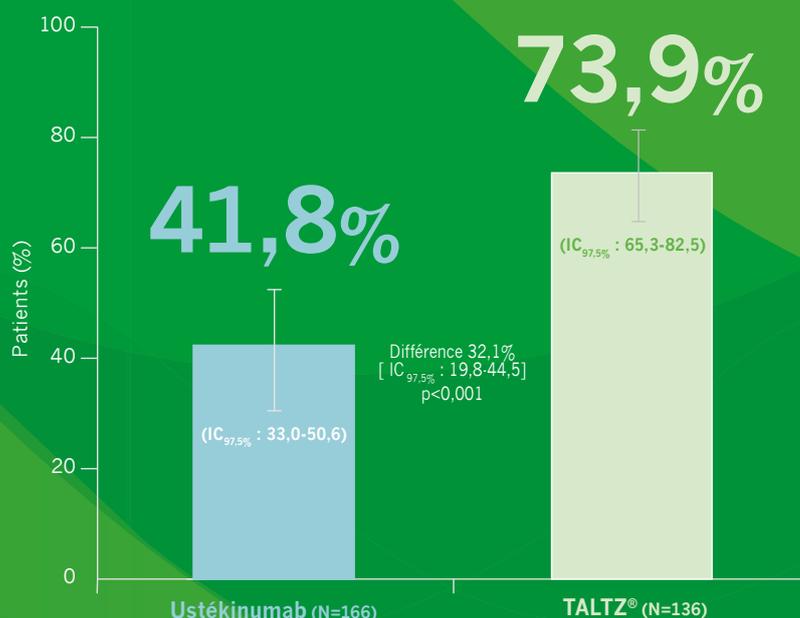
(1) Résumé des Caractéristiques du Produit TALTZ[®]. (2) TALTZ[®] : Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016. (3) Reich K, Pinter A, Lacour JP, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a Phase 3 study. Br J Dermatol 2017 May 19.

LILLY France S.A.S.

24, boulevard Vital Bouhot - CS 50004 - 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex - Tél : 01 55 49 34 34
Société par Actions Simplifiée au capital de 375 713 701 € - RCS 609 849 153 R.C.S. Nanterre

CRITÈRE PRINCIPAL DE L'ÉTUDE IXORA-S (3)

Proportion de patients ayant atteint la réponse PASI 90 à la semaine 12



Objectif principal : démontrer, après 12 semaines de traitement, la non-infériorité de TALTZ® par rapport à l'ustékinumab puis la supériorité de TALTZ® par rapport à l'ustékinumab sur le critère de réponse PASI 90

Analyse par régression logistique ajustée sur les critères : groupe de traitement, poids et région géographique

MÉTHODOLOGIE (2,3)

IXORA-S est une étude de phase IIIb, randomisée en double aveugle d'une durée de 52 semaines, évaluant l'efficacité de TALTZ® versus ustékinumab. Les patients éligibles à l'entrée dans l'étude étaient : ≥ 18 ans, atteints de psoriasis en plaques chronique diagnostiqué depuis au moins 6 mois, intolérants, en échec ou avec contre-indication à au moins 1 traitement systémique parmi lesquels : méthotrexate, ciclosporine ou photothérapie et avec un score PASI ≥ 10 à l'inclusion. Les patients ont été randomisés dans deux groupes de traitement selon un ratio de 1:1 :

- TALTZ® : dose initiale de 160 mg puis 80 mg Q2W jusqu'à la semaine 12, puis Q4W jusqu'à la semaine 52,
- ustékinumab : 90 mg pour les patients ayant un poids > 100 kg, 45 mg pour les autres; injections à S0, S4, S16, S28 et S40.

Le critère de jugement principal de l'étude était le pourcentage de patients avec une réponse PASI 90 à 12 semaines. Les données de l'étude ont été évaluées à 12, 24 et 52 semaines (les résultats à 52 semaines ne sont pas disponibles).

PROFIL DE SÉCURITÉ DE TALTZ® (1)

Trois études de phase III contrôlées versus placebo dans le psoriasis en plaques ont été intégrées pour évaluer la sécurité de TALTZ® par rapport au placebo jusqu'à 12 semaines après le début du traitement.

Les effets indésirables rapportés de manière très fréquente (≥ 1/10) ont été les infections des voies respiratoires supérieures (incluant la rhinopharyngite) et des réactions au site d'injection.

Les effets indésirables rapportés de manière fréquente (≥ 1/100 < 1/10) ont été les infections fongiques à dermatophytes, les douleurs oro-pharyngées et les nausées.

Pour plus d'information sur les événements indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP.

TOLÉRANCE (3)

Événements indésirables pendant 24 semaines de traitement :

	Ustékinumab (N = 166)	TALTZ® (N = 135)
Tous les événements indésirables, n (%)	125 (75,3)	94 (69,6)
Événements indésirables sévères, n (%)	10 (6,0)	6 (4,4)
Décès, n (%)	0	0
Événements indésirables graves n'ayant pas entraîné le décès, n (%)	5 (3,0)	3 (2,2)
Arrêts du traitement liés à la survenue d'effets indésirables, n (%)	1 (0,6)	2 (1,5)
Infections, n (%)	87 (52,4)	57 (42,2)

Événements indésirables fréquemment rapportés pendant 24 semaines*	Ustékinumab (N = 166)	TALTZ® (N = 135)
Rhinopharyngite, n (%)	45 (21,7)	33 (24,4)
Céphalées, n (%)	13 (7,8)	10 (7,4)
Arthralgies, n (%)	10 (6,0)	6 (4,4)
Hypertension, n (%)	8 (4,8)	4 (3,0)
Rhinite, n (%)	7 (4,2)	3 (2,2)
Douleurs dorsales, n (%)	7 (4,2)	1 (0,7)

* Les événements indésirables fréquemment rapportés ont été définis comme ayant une fréquence d'au moins 4% dans l'un ou l'autre des bras de traitement pendant la période de traitement de 24 semaines ; tout événement indésirable qui a atteint le seuil de 4% mais dans un seul des deux bras de traitement a été exclu de cette analyse afin de maintenir l'aveugle de l'étude en cours.

Pour une information complète sur le produit, vous pouvez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou la section « Médicaments et DM » sur le site internet du laboratoire Lilly (www.lilly.fr).

Revue générale



Fig. 1 : Maladie dermatophytique.

des dermatophytoses, les auteurs ont rapporté l'association des dermatophytoses à *T. rubrum* et la production d'IL22, de β -défensine humaine (hBD-2) et du gène qui code son expression *DEFB4* [2]. Cette étude a porté sur 247 patients atteints de dermatophyties et 195 sujets contrôles normaux. Elle montre que les patients atteints de dermatophyties ont un profil particulier avec une expression faible de DEFB, un taux sérique élevé de hBD-2 et un taux élevé d'IL22 [2].

Chez les sujets contrôles, il existe une corrélation positive entre le taux d'expression de DEFB et de hBD-2. Cela suggère l'implication d'une interaction gène-cytokine dans la survenue d'une dermatophytie. Une meilleure connaissance de la génétique et des facteurs prédisposants des dermatophyties est importante dans la prévention et la prise en charge de ces maladies.

Une présentation clinique particulière

Les dermatophyties de la région génitale sont relativement rares par rapport aux dermatophyties inguino-crurales. Des dermatophyties génitales (fig. 2) avec



Fig. 2 : Dermatophytie génitale.

une probable transmission sexuelle ont été rapportées [3]. Il s'agit de patients ayant contracté des dermatophyties inflammatoires génitales dues à *Trichophyton interdigitale* (ex-*Trichophyton mentagrophytes*) dans le Sud-Est asiatique après des contacts sexuels. Les auteurs s'interrogent sur l'intégration de pareilles mycoses dans le cadre des maladies sexuellement transmissibles.

Nouveautés dans le diagnostic

En plus des classiques examens directs (KOH, culture et *scotch test*), de nouvelles techniques de biologie moléculaire de diagnostic et de typage voient le jour. Différents types de PCR conventionnelles [4], de *real-time* PCR [5], de *PCR-reverse blot hybridization assay* ou PCR-REBA [6] permettent un examen très sensible et de plus en plus spécifique. Cependant, la technique qui semble la plus prometteuse du fait de sa rapidité, de la facilité de sa mise en œuvre et de son faible coût est la spectrométrie de masse MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation Time of Flight*) qui permet une identification spécifique de certaines levures et dermatophytes [7].

Quel est le meilleur traitement des teignes tondantes du cuir chevelu chez l'enfant ? (fig. 3)

Une revue *Cochrane* de cette année a essayé de répondre à cette question [8].



Fig. 3 : Teigne tondante microsporique.

Concernant la guérison complète (guérison clinique et mycologique), les nouveaux traitements comme la terbinafine, l'itraconazole et le fluconazole sont au moins aussi efficaces que la griséofulvine qui est le traitement standard de la teigne du cuir chevelu de l'enfant due à une infection à *Trichophyton* (évidence de qualité faible à modérée). Cependant, de nouvelles évidences suggèrent que la terbinafine pourrait avoir une meilleure efficacité que la griséofulvine pour la guérison complète des enfants atteints d'une infection à *T. tonsurans*. En revanche, chez les enfants atteints d'infections à *Microsporum*, de nouvelles évidences montrent que la griséofulvine est plus efficace que la terbinafine. Les effets secondaires étaient modérés, réversibles et comparables dans tous ces traitements.

Les nouveaux topiques antifongiques

De nouvelles molécules en formulation topique de la classe des azolés et des allylamines viennent s'ajouter aux topiques déjà présents [9].

1. Luliconazole

Il s'agit d'un nouvel antifongique indiqué, chez l'adulte, dans les dermatophyties superficielles de la peau glabre, des petits et des grands plis dues à *Trichophyton rubrum* et *Epidermophyton floccosum*. Le méca-

nisme d'action précis n'est pas connu. Il semble qu'il inhibe l'activité de l'enzyme lanostérol 14 α -deméthylase, prévenant la conversion du lanostérol en ergostérol qui est un constituant nécessaire de la paroi fongique. Dans le traitement des dermatophyties des pieds (**fig. 4**), il doit être administré 2 fois par jour pendant 2 semaines, tandis que dans les dermatophyties circinées (**fig. 5**) et les dermatophyties inguino-crurales (**fig. 6**), il doit être appliqué 1 fois par jour pendant 1 semaine uniquement.

L'efficacité globale de ce traitement a été évaluée dans deux études de

phase III [10]. Elle a été de 48,1 % pour la crème luliconazole à 1 % contre 9,7 % pour le véhicule après un traitement quotidien pendant 2 semaines des dermatophyties des pieds et une évaluation à 4 semaines. Dans l'étude de phase III du traitement de la dermatophytie inguino-crurale, les participants, âgés de 12 ans ou plus, ont appliqué la crème luliconazole à 1 % 1 fois par jour pendant 1 semaine [11]. L'évaluation de l'efficacité globale à 3 semaines de l'arrêt du traitement est de 43 % pour le topique testé contre 18,7 % pour le véhicule. La tolérance globale a été jugée très bonne avec des réactions locales au site d'application dans moins de 1 % des cas.

2. Naftifine

Ce nouveau topique de la classe des allylamines a montré une activité fongique à large spectre. Il est aussi indiqué dans le traitement des dermatophyties des pieds, des dermatophyties inguino-crurales et des dermatophyties circinées. Les nouvelles formulations sont un gel et une crème à 2 %. Une étude de phase III randomisée et en double aveugle du gel à 2 % contre le véhicule appliqués 1 fois par jour pendant 1 semaine dans les dermatophyties des pieds a évalué à 6 semaines l'efficacité globale du traitement (guérison mycologique, amélioration clinique totale ou persistance de signes mineurs). Elle montre une supériorité statistiquement significative du topique testé contre le véhicule ($p < 0,0001$) [12]. La tolérance globale du traitement a été jugée bonne : seuls 5 patients sur les 1 715 traités par le gel naftifine à 2 % ont arrêté le traitement pour des effets secondaires.

3. Efinaconazole

C'est un nouvel antifongique triazole pour traiter les onychomycoses causées par *T. rubrum* et *T. mentagrophytes*. Son action exacte n'est pas connue. L'efinaconazole bloquerait la conversion du lanostérol à l'ergostérol en inhibant l'enzyme lanostérol 14 α -deméthylase.



Fig. 7 : Onychomycose.

Cette diminution du taux d'ergostérol va entraver le développement de la membrane cellulaire fongique. Ce topique est formulé en une solution à 10 % qui présente une faible affinité de liaison à la kératine, renforçant ainsi son activité au niveau de l'ongle. La solution a aussi une faible tension de surface, ce qui permet une meilleure pénétration du produit et sa diffusion autour de l'ongle.

Deux études multicentriques randomisées en double aveugle comparables de 52 semaines évaluant la tolérance et l'efficacité d'une solution à 10 % d'efinaconazole dans le traitement des onychomycoses, regroupant un total de 1 655 patients, ont été rapportées [13]. Les patients éligibles étaient âgés de 18 à 70 ans et avaient une onychomycose modérée disto-latérale du gros orteil (**fig. 7**) définie par une atteinte de 20 à 50 %. L'atteinte de l'ongle devait être au moins à 3 mm du pli proximal de l'ongle et son épaisseur ne pouvait excéder 3 mm. La guérison complète ou quasi complète est définie par une atteinte clinique inférieure ou égale à 5 % de l'ongle et une guérison mycologique. La proportion des patients ayant eu une guérison complète ou quasi complète au bout de 52 semaines sous efinaconazole est de 26,4 % dans l'étude 1 et de 23,4 % dans l'étude 2 contre 7 % et 7,5 % sous véhicule ($p < 001$).

L'efinaconazole est bien toléré. Les effets secondaires durant les 48 semaines de traitement actif sont généralement



Fig. 4 : Intertrigo inter-orteil mycosique.



Fig. 5 : Dermatophytie circinée.



Fig. 6 : Dermatophytie inguino-crurale.

Revue générale

POINTS FORTS

- L'immunité innée et adaptative joue un rôle important dans la défense immunitaire contre les champignons à travers des molécules tel que Dectin-1, la CARD9, le facteur STAT et le gène *DEFB4*.
- En plus des classiques examens, de nouvelles méthodes de biologie moléculaire de diagnostic et de typage des mycoses voient le jour, en particulier la spectrométrie de masse MALDI-TOF.
- De nouvelles molécules topiques comme le luliconazole, la naftifine, l'efinaconazole et le tavaborole viennent s'ajouter aux topiques déjà présents dans le traitement des dermatophyties de la peau et des ongles.

minimes à modérés. Seuls 2,6 % des patients sous efinaconazole et 0,2 % des patients sous véhicule ont arrêté l'étude. La raison principale était une réaction au site d'application du produit. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'efficacité et de tolérance entre les patients diabétiques et non diabétiques.

4. Tavaborole

Il s'agit d'un nouvel antifongique en solution à 5 % basée sur la chimie du bore. Cette petite molécule cible très spécifiquement l'ARNt synthétase. Cette enzyme est très importante dans la synthèse des protéines cellulaires des champignons. Deux études de phase III multicentriques, randomisées, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance du tavaborole contre le véhicule chez les adultes atteints d'une onychomycose distale affectant 20 à 60 % de l'ongle du gros orteil, ont été réalisées [14]. La première étude a inclus 594 patients et la seconde 604 patients. Les patients ont été traités 1 fois par jour pendant 48 semaines.

Dans les deux études, la guérison complète dans le groupe tavaborole était statistiquement meilleure que celle du véhicule : 6,5 % contre 1 % ($p < 001$) dans l'étude 1 et 9,1 % contre 1,5 %

($p < 001$) dans l'étude 2. L'incidence des effets secondaires avec le tavaborole contre le véhicule était respectivement de 64,4 % contre 69,9 % dans l'étude 1 et de 57,5 % contre 54 % dans l'étude 2. Les effets secondaires étaient minimes ou modérés à type d'exfoliation, d'érythème ou d'eczéma.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lanternier F, Pathan S, Vincent QB *et al*. Deep dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency. *N Engl J Med*, 2013;369:1704-1714.
2. JARADAT SW, CUBILLOS S, KRIEG N *et al*. Low *DEFB4* copy number and high systemic hBD-2 and IL-22 levels are associated with dermatophytosis. *J Invest Dermatol*, 2015;135:750-758.
3. LUCHSINGER I, BOSSHARD PP, KASPER RS *et al*. Tinea genitalis: a new entity of sexually transmitted infection? Case series and review of the literature. *Sex Transm Infect*, 2015;91:493-496.
4. GRÄSER Y, CZAİKA V, OHST T. Diagnostic PCR of dermatophytes – an overview. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012;10:721-726.
5. PAUGAM A, L'OLLIVIER C, VIGUIÉ C *et al*. Comparison of real-time PCR with conventional methods to detect dermatophytes in samples from patients with suspected dermatophytosis. *J Microbiol Methods*, 2013;95:218-222.
6. PARK SY, KIM BK, WANG HY *et al*. PCR-reverse blot hybridization assay for fast and accurate identification of causative species in superficial fungal infections. *Clin Exp Dermatol*, 2016;41:359-365.
7. NENOFF P, ERHARD M, SIMON JC *et al*. MALDI-TOF mass spectrometry - a rapid method for identification of dermatophyte species. *Med Mycol*, 2013;51:17-24.
8. CHEN X, JIANG X, YANG M *et al*. Systemic antifungal therapy for tinea capitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;(5):CD004685.
9. ZEICHNER JA. New topical therapeutic options in the management of superficial fungal infections. *J Drugs Dermatol*, 2015;14(suppl 10):s35-s41.
10. JARRATT M, JONES T, ADELGLASS J *et al*. Efficacy and safety of once-daily luliconazole 1% cream in patients ≥ 12 years of age with interdigital tinea pedis: a phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol*, 2014;13:838-846.
11. JONES TM, JARRATT MT, MENDEZ-MOGUEL I *et al*. A randomized, multicenter, double-blind, vehicle-controlled study evaluating the efficacy and safety of luliconazole cream 1% once daily for 7 days in patients aged ≥ 12 years with tinea cruris. *J Drugs Dermatol*, 2014;13:32-38.
12. STEIN GOLD LF, PARISH LC, VLAHOVIC T *et al*. Efficacy and safety of naftifine HCl Gel 2% in the treatment of interdigital and moccasin type tinea pedis: pooled results from two multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trials. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:911-918.
13. ELEWSKI BE, RICH P, POLLAK R *et al*. Efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, a novel boron-based antifungal agent, for the treatment of toenail onychomycosis: Results from 2 randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:62-69.
14. ELEWSKI BE, ALY R, BALDWIN SL *et al*. Efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, a novel boron-based antifungal agent, for the treatment of toenail onychomycosis: Results from 2 randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:62-69.

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

Revue générale

La gale du nourrisson

RÉSUMÉ : La gale est une maladie fréquente. Elle touche tous les milieux. Les lésions se développent rapidement chez le nourrisson. Les parents n'ont pas nécessairement de prurit ou lésions évidentes, ce qui rend le diagnostic parfois difficile à évoquer.

Chez le nourrisson, les lésions caractéristiques sont les vésiculo-pustules palmo-plantaires et les nodules, à rechercher dans les régions axillaires. Les sillons sont bien visibles sur les paumes et les plantes. On note aussi la fréquence des atteintes du cuir chevelu et du visage, qui nécessitent impérativement l'application du traitement local. L'examen dermatoscopique est très utile pour affirmer le diagnostic.

Les récidives sont fréquentes chez l'enfant.

Pour limiter ce risque, il faut être extrêmement rigoureux sur la réalisation du traitement. L'ivermectine n'est pas autorisée chez l'enfant de moins de 15 kg mais trois traitements locaux sont à notre disposition : l'esdépalléthrine, le benzoate de benzyle et la perméthrine à 5 %.



N. BODAK
Hôpital Necker Enfants malades,
Centre médical CMSEA, PARIS.

La gale est une ectoparasitose à transmission exclusivement inter-humaine. Elle est due à un acarien microscopique, le *Sarcoptes scabiei* variété *hominis*. Elle affecte 300 millions de personnes à travers le monde chaque année.

En France, son incidence annuelle a été estimée en 2010 à 337 cas/100 000 habitants soit une hausse de 10 % par rapport à 2002 [1].

Aspects diagnostiques

La gale de l'enfant et surtout du nourrisson présente des particularités cliniques pouvant conduire à des erreurs diagnostiques. Alors qu'il est aisé de faire un diagnostic dans un contexte d'épidémie familiale, cela peut être plus difficile devant un cas isolé. De plus, le jeune enfant est souvent le premier de la famille à présenter des symptômes bien visibles. Les lésions des adultes sont plus discrètes et se développent plus lentement que chez le nourrisson.

Une étude prospective conduite pendant 18 mois dans un centre d'urgence pédiatrique a recensé 50 cas de gale chez des enfants âgés en moyenne de 26 mois (8-53). Pour 41 % de ces enfants, le diagnostic n'avait pas été évoqué par un (ou plusieurs) médecin(s) ayant vu l'enfant auparavant. Les diagnostics étaient dermatite atopique, allergie ou infection bactérienne [2].

Il est donc intéressant de rappeler la **sémiologie particulière de la gale du nourrisson** et de détailler les traitements actuellement à notre disposition ainsi que leur modalité d'utilisation.

Les grandes caractéristiques cliniques de la gale se retrouvent bien sûr chez le nourrisson : prurit, topographie des lésions (extrémités, zones axillaires et génitales) et polymorphisme lésionnel. On a une association de lésions spécifiques (vésicules, sillons, nodules) et de lésions secondaires (lésions urticariennes, eczématisation, impétiginisation, lésions de grattage). La majorité des lésions cutanées ne sont d'ailleurs pas

I Revues générales

dues au sarcopte mais à la réaction immunitaire vis-à-vis du parasite. Dans une gale commune, le nombre de sarcoptes varie entre 5 et 15. Dans une gale profuse (fig. 1) ou hyperkératosique, exceptionnelle chez le nourrisson [3], leur nombre s'élève à plusieurs centaines.

Mais il existe quelques particularités sémiologiques chez le nourrisson qui ont été bien montrées par l'étude de prospective de Boralevi *et al.* [4]. Les nodules sont très fréquents (60 % des cas *versus* 40 % après 15 ans ; $p < 0,001$). Il faut les

rechercher dans les régions axillaires, le tronc et le cuir chevelu (fig. 2 et 3). Il s'agit de papules ou nodules érythémateux, brunâtres ou cuivrés, infiltrés, squamo-croûteux. Ils rougissent au frottement avec même parfois l'équivalent d'un signe de Darier. Ils peuvent être isolés, posant alors une difficulté de diagnostic différentiel avec notamment une histiocytose langerhansienne [5]. L'atteinte du cuir chevelu est retrouvée chez 27 % des nourrissons (5,1 % après 15 ans ; $p < 0,001$). Elle passe inaperçue et n'est pas toujours traitée, ce qui

représente une source de récurrence. Les récurrences sont d'ailleurs plus fréquentes chez les nourrissons (55 %) et enfants de moins de 15 ans (66 %). Une atteinte du visage est possible ; elle n'a été observée que dans la population pédiatrique (25 % des nourrissons). Elle justifie une application du traitement local. L'atteinte palmo-plantaire faite de sillons, vésicules et pustules est classique (fig. 4, 5 et 6). Les sillons y sont bien visibles. Le dos du pied, à la base des orteils est aussi une localisation particulière chez le nourrisson. Des vésicules ou



Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.



Fig. 4.



Fig. 5.



Fig. 6.

pustules palmo-plantaires doivent faire systématiquement évoquer le diagnostic.

Un autre piège repose sur les caractéristiques du prurit. Tout d'abord, il n'est pas toujours familial. L'incubation de la gale est courte chez le nourrisson, alors qu'elle est de 3-4 semaines chez un adulte. On peut observer des gales étendues chez des nouveau-nés alors que les parents présentent peu voire aucune lésion. Par conséquent, le nourrisson est parfois le seul individu symptomatique de la famille. Dans l'étude de Boralevi *et al.*, le prurit n'était familial que dans la moitié des cas. Par ailleurs, chez 21 % des nourrissons, le prurit était uniquement diurne; il était même absent pour 10 % des cas et seuls 21 % des nourrissons avaient le sommeil altéré.

La notion classique de prurit insomniant et familial n'est donc pas un signe cardinal chez le nourrisson.

Le diagnostic de gale est clinique. Il est nettement affiné par l'examen dermatoscopique qui permet de bien visualiser les sillons et le sarcopte comme un fin triangle noir en forme de deltaplane à l'extrémité du sillon. Un prélèvement parasitologique peut aider mais sa négativité n'élimine pas le diagnostic. De plus, il n'est pas facilement réalisé en dehors des hôpitaux. Lorsque l'on a pensé à la gale, un examen dermatoscopique minutieux permet le plus souvent d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic.

Le diagnostic différentiel principal chez le nourrisson est bien sûr la dermatite atopique. Mais il faut toujours se méfier d'une "dermatite atopique" qui débuterait tardivement sans antécédent, ni prurite. De même, la survenue d'un prurit chez un nourrisson sans lésion d'eczéma doit faire évoquer le diagnostic de gale. L'acropustulose est un autre piège (fig. 7). Elle réalise des vésiculo-pustules palmo-plantaires isolées évoluant par poussées, prurigineuses. Mais il n'y a pas de lésions sur le reste du tégument, notamment dans les régions axillaires,



Fig. 7.

et il existe des intervalles libres entre les poussées, ce qui n'est jamais le cas au cours d'une gale. Une acropustulose peut être spontanée ou faire suite à une authentique gale traitée et guérie. Dans les suites d'une gale, la persistance de vésiculo-pustules palmo-plantaires fait donc hésiter entre une récurrence ou une acropustulose. L'acropustulose post-scabieuse évolue pendant plusieurs semaines ou mois jusqu'à sa guérison spontanée.

Une forme exclusivement papulo-nodulaire comme on observe chez le nouveau-né peut faire penser à une histiocytose langerhansienne [5]. Un prurigo, une réaction granulomateuse sur piqûres d'insectes ou des mastocytomes sont aussi des diagnostics différentiels, d'autant qu'il existe parfois un équivalent de signe de Darier sur les nodules scabieux, et même post-scabieux [6].

■ Aspects thérapeutiques

Les solutions thérapeutiques doivent être adaptées à l'âge et au terrain. Chez le nourrisson, seul le traitement local

est possible. L'ivermectine est le seul traitement systémique disponible mais il est contre-indiqué chez l'enfant dont le poids est inférieur à 15 kg. Bien que certaines études montrent son efficacité et sa bonne tolérance chez les nourrissons, il reste déconseillé de l'utiliser en pratique de ville [7].

Nous avons aujourd'hui 3 traitements locaux disponibles pour les nourrissons. Il s'agit de l'esdépalléthrine non remboursée, du benzoate de benzyle à 10 % dans une nouvelle formule sans sulfiram dont le remboursement à 65 % a été obtenu en 2016, et de la perméthrine à 5 % également remboursée à 65 %. En raison de sa forme pressurisée, l'esdépalléthrine est contre-indiquée en cas de risque de bronchospasme, c'est-à-dire devant un antécédent d'asthme ou de bronchiolite, tant chez le patient que chez la personne qui applique le produit.

Les recommandations d'utilisation des traitements locaux selon les AMM sont les suivantes :

- avant 1 mois : esdépalléthrine J0 ;
- entre 1 et 2 mois : esdépalléthrine J0 ou benzoate de benzyle J0 et J8 ;

I Revues générales

POINTS FORTS

- Toujours évoquer la gale devant des lésions cutanées prurigineuses d'apparition récente chez un nourrisson sans antécédent de dermatite atopique.
- Ne pas écarter le diagnostic si les parents n'ont ni lésions ni prurit.
- Les vésicules et pustules palmo-plantaires et les nodules axillaires sont des lésions caractéristiques.
- Les récurrences sont fréquentes. Seul un traitement très rigoureux avec respect de toutes les règles permet de limiter ce risque.
- Il faut utiliser un traitement local : perméthrine, benzoate de benzyle ou esdépalléthrine avec 2 applications sur tout le corps y compris le visage et le cuir chevelu à J0 et J8.

– entre 2 mois et 2 ans : esdépalléthrine J0 ou benzoate de benzyle J0 et J8 ou perméthrine 5 % J0 et J8.

Avant l'âge de 2 ans, le benzoate de benzyle 10 % ne doit être appliqué qu'en une seule couche (on en fait deux à 10-15 mn d'intervalle comme chez l'adulte après 2 ans). Et le temps de pose est réduit à 12 h voire à 6 h chez les moins de 2 ans (alors qu'il est de 24 h après 2 ans). L'esdépalléthrine ne nécessite, en théorie, qu'une seule application de 12 h. Elle est volontiers répétée à J8. Le temps de pose de la perméthrine 5 % est de minimum 8 h (entre 8 et 12 h).

Tous les traitements locaux doivent être appliqués uniformément sur l'ensemble du tégument y compris sur le cuir chevelu et les zones génitales (sauf les muqueuses). Il faut bien insister sur les zones atteintes, notamment les mains et pieds, les ongles qu'il faut couper avant l'application du traitement. Si l'application a lieu pendant la journée, il faut remettre du produit après un lavage des mains. Il est aussi recommandé de protéger les mains afin d'éviter l'ingestion du produit. Le visage doit être traité. L'esdépalléthrine est alors appliquée avec un coton imbibé de produit. Quel que soit le produit utilisé, on évitera d'en mettre autour de la bouche et des yeux.

Pour la perméthrine 5 %, il existe des recommandations de quantité de crème à utiliser en fonction de l'âge : 7,5 g soit ¼ de tube ou l'équivalent de 2 noisettes entre 1 et 5 ans et 3,75 g soit 1/8 de tube ou l'équivalent d'une noisette avant 1 an. Ces recommandations du fabricant sont concrètement difficiles à respecter dans la mesure où le traitement obligatoire du cuir chevelu "consomme" déjà beaucoup de crème chez les enfants qui ont des cheveux. On peut donc s'autoriser à dépasser ces quantités pour assurer une couverture correcte de tout le corps et du cuir chevelu.

■ Conduite du traitement

Tous les sujets vivant sous le même toit doivent être traités simultanément. Les sujets ayant eu un contact cutané prolongé avec l'enfant atteint (entourage familial proche, personnel de crèche s'occupant de l'enfant, nounou) seront traités aussi.

Les enfants de plus de 15 kg et les adultes peuvent être traités au choix par traitement local ou par ivermectine. L'ivermectine est prescrite en fonction du poids, en une seule prise 2 heures après un repas. La prise est renouvelée à J8. En cas de gale profuse ou récidivante,

il est justifié d'associer le traitement local et l'ivermectine.

Le traitement doit se dérouler de la manière suivante [8] :

>>> J0 : prendre un bain ou une douche avec savonnage puis appliquer le traitement local selon les modalités définies ci-dessus. Utiliser du linge propre : serviettes de toilette, vêtements, changer le linge de lit. Rincer le produit par une douche ou bain avec savonnage au terme du temps de pose requis. Et changer une deuxième fois de serviette de toilette, mettre des vêtements et du linge de lit propre. Le changement de linge doit donc avoir lieu deux fois : avant l'application du traitement et après le rinçage. En cas de prise d'ivermectine : prendre les comprimés 2 heures après un repas, prendre une douche avec savonnage et utiliser du linge propre (serviettes, vêtements et linge de lit). Les personnes traitées par ivermectine doivent prendre leurs comprimés le même jour que l'application du traitement local.

>>> J1 : traitement de l'environnement. Il faut traiter tout le linge porté au contact de la peau au cours des 3 derniers jours pour une gale commune ou des 8 derniers jours pour une gale profuse. Cela concerne les vêtements, les serviettes de toilette, les tapis de salle de bains, les draps, les tours de lit. Il ne faut pas oublier gants, bonnets, pantoufles et doudous. Le linge doit être lavé à 60°, ou traité par un acaricide pendant 3 h, ou mis en quarantaine dans un sac fermé pendant 3 jours minimum. Il faut aussi traiter ou mettre en quarantaine 3 jours les objets absorbants en contact régulier avec la peau : poussette, landau, transat, siège auto. On passera l'aspirateur sur les tapis, moquettes, coussins et canapés en tissu. Les matelas, sommiers, moquettes et tapis ne nécessitent pas de traitement acaricide sauf en cas de gale profuse ou hyperkératosique. L'utilisation du produit acaricide ne doit pas être réalisée par ou en présence d'une personne asthmatique et s'effectuer dans une pièce aérée.

>>> **J8: 2^e application du traitement médical** selon les mêmes modalités qu'au J0.

>>> **J9: 2^e traitement de l'environnement** selon les mêmes modalités qu'au J1.

Il est recommandé de remettre des consignes écrites à la famille.

Après le traitement, le prurit régresse souvent en quelques jours. Mais il est aussi possible qu'il persiste quelques semaines malgré une efficacité du traitement. La persistance de lésions cutanées après un traitement bien conduit pose des difficultés diagnostiques entre des lésions post-scabieuses ou une récidive. Les nodules persistent parfois plusieurs semaines après la disparition du parasite. Ils sont prurigineux, très réactifs au frottement et à la chaleur, avec un volume qui varie d'un jour ou d'un moment à l'autre (**fig. 8**). On peut les traiter avec un dermocorticoïde de classe 3 voire 4. L'acropustulose post-scabieuse est une autre difficulté. Le caractère intermittent, spontanément résolutif et exclusivement palmo-plantaire des lésions permet de faire la différence avec une récidive de la gale. Et on s'aide toujours de l'examen dermatoscopique qui permet de repérer sillons et parasites.

Malgré la bonne réalisation du traitement, le risque d'échec est important.



Fig. 8.

Les facteurs de risque de récidive ont été évalués par une étude cas témoin portant sur 210 patients [9]. Les cas étaient des patients consultant pour la récidive d'une gale traitée au cours des 3 mois précédents, et les témoins des patients primo-traités sans récidive dans les 3 mois. Un échec du traitement était associé à une durée d'évolution supérieure à 30 jours avant le traitement, à la non-utilisation d'acaricide, au non-traitement des sièges auto, à une seule prise d'ivermectine, et à l'utilisation de dermocorticoïdes au décours immédiat du traitement. En revanche, les conditions familiales ou socio-économiques n'apparaissent pas, dans cette étude, comme des facteurs d'échec. En pratique, un respect scrupuleux des règles complexes de traitement de la gale est le meilleur garant d'une efficacité sans récidive.

Que faire pour un nourrisson en collectivité ? [10]

Le comité d'hygiène publique demande une éviction de 3 jours après l'application du traitement local. Il est recommandé aux parents de signaler rapidement le cas aux structures de garde collective (crèche, halte-garderie) afin de faciliter l'identification d'autres cas et de faire renforcer les mesures d'hygiène. Les personnels de crèche au contact proche de l'enfant atteint devront être traités avec un arrêt de travail de 3 jours. Les mesures d'hygiène reposent sur le lavage des mains, l'utilisation de linge à usage unique et/ou du lavage quotidien du linge à 60°, la protection des tables à langer, la surveillance des échanges de doudous ou de vêtements. Le traitement des locaux par un acaricide n'est pas justifié pour une gale commune. Il peut être décidé par les autorités sanitaires en cas de gale profuse ou hyperkératosique et il doit être réalisé en l'absence des enfants, ce qui nécessite une fermeture de l'établissement. La gale n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. Mais au-delà de 2 cas à moins de 6 semaines d'intervalle, il s'agit d'une épidémie qui nécessite d'alerter l'Agence Régionale de Santé (ARS).

En conclusion, la gale du nourrisson n'est pas un diagnostic facile en l'absence de contexte familial. Les nodules des régions axillaires et les vésiculo-pustules palmo-plantaires sont des éléments diagnostiques majeurs. Le traitement doit être extrêmement rigoureux si l'on veut éviter les récidives.

BIBLIOGRAPHIE

1. BITAR D, THIOLET JM, HAEGHEBAERT S *et al.* La gale en France entre 1999-2010: augmentation de l'incidence et implications en santé publique. *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139:428-434.
2. POUESSEL G, DUMORTIER J, LAGRÉE M *et al.* La gale : une infection fréquente en pédiatrie. *Arch Pediatr*, 2012;19:1259-1260.
3. DEMONGEOT C, FERNEYNY M, PICARD C *et al.* Gale crouteuse acquise en période néonatale. *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139:153-154.
4. BORALEVI F, DIALLO A, MIQUEL J *et al.* Clinical phenotype of scabies by age. *Pediatrics*, 2014;133:e910-e916.
5. BURCH JM, KROL A, WESTON WL. Sarcptes scabiei infestation misdiagnosed and treated as Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Dermatol*, 2004;21:58-62.
6. KIM KJ, ROH KH, CHOI JH *et al.* Scabies incognito presenting as urticaria pigmentosa in an infant. *Pediatr Dermatol*, 2002;19:409-411.
7. BORALEVI F, MIQUEL J, BURSZTEJN AC *et al.* Tolérance de l'ivermectine chez le nourrisson et l'enfant de moins de 15 kg: observatoire multicentrique. *Ann Dermatol venereol*, 2104;141:S251.
8. Solidarites-sante.gouv.fr/.../Recommandations_HCSP_gale_conduite_a_tenir_nov_2012. Survenue de un ou plusieurs cas de gale. Conduite à tenir. 2012.
9. AUSSY A, CAILLEUX H, HOUIVET E *et al.* Les facteurs de risque de récidive de la gale humaine. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141:S271-272.
10. invs.santepubliquefrance.fr/.../epidemie_gale.../epidemie_gale_communaire.pdf. Épidémie de gale communautaire - Guide d'investigation et d'aide à la gestion — Institut de veille sanitaire, 2008.

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

I Revues générales

Effets secondaires cutanés des biothérapies utilisées dans les pathologies inflammatoires et auto-immunes

RÉSUMÉ : Les biothérapies ont profondément modifié la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques comme le psoriasis, les rhumatismes inflammatoires ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

De façon générale, ces traitements sont bien tolérés avec désormais un recul de plus de 15 ans. Cependant, leur utilisation de plus en plus fréquente dans les différentes spécialités s'est associée à l'émergence d'effets secondaires, notamment cutanés. Ces derniers peuvent être classés en trois catégories : les réactions cutanées infectieuses, tumorales et inflammatoires.

Cette revue rapporte les réactions les plus fréquemment décrites avec l'utilisation des biothérapies prescrites principalement en dermatologie. Les anti-TNF α , pour lesquels le recul est le plus important, représentent la classe médicamenteuse dont les effets secondaires cutanés sont les plus décrits.



A.-S. DARRIGADE, J. SENESCHAL
Service de Dermatologie adulte et pédiatrique, Centre de référence pour les maladies rares de la peau, Hôpital Saint-André, CHU de BORDEAUX.

L'utilisation des biothérapies, au premier rang desquelles les anti-TNF α , a profondément modifié la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques. De nombreuses classes médicamenteuses arrivent désormais sur le marché élargissant l'arsenal thérapeutique. De façon générale, la tolérance de ces traitements est bonne. Cependant, des effets secondaires cutanés sont rapportés parfois spécifiquement à une classe thérapeutique.

Dans cette revue, nous avons choisi de nous concentrer sur les biothérapies utilisées principalement en dermatologie, même si certaines ont des indications plus larges : anti-TNF α , anti-IL12/23 (ustékinumab), anti-IL17 (sécukinumab et ixékizumab), anti-IgE (omalizumab).

■ Les anti-TNF α

Les anti-TNF α ont été les premières biothérapies disponibles. Cette famille comprend 5 molécules, des anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) et un récepteur soluble (étanercept) dirigé contre le TNF α , une cytokine pro-inflammatoire. Leur utilisation de plus en plus fréquente dans les différentes spécialités médicales (dermatologie, rhumatologie, hépatogastro-entérologie, médecine interne) est associée à l'émergence d'effets secondaires, notamment cutanés. Ceux-ci peuvent être classés en trois catégories : les réactions cutanées infectieuses, tumorales et inflammatoires. Environ 13 à 20 % des patients traités par anti-TNF α développent un effet secondaire cutané [1]. Ces réactions cutanées ne sont

pas liées à une molécule en particulier mais plutôt à un effet classe.

1. Les réactions cutanées infectieuses sous anti-TNF α

L'affection la plus fréquemment retrouvée dans la littérature des patients suivis en rhumatologie et traités par anti-TNF α est d'origine fongique, comme le pityriasis versicolore ou les dermatophyties [2]. On retrouve fréquemment des cas de réactivation virale avec surtout des récurrences herpétiques, ou plus rarement des cas d'infections à HPV (*Human Papilloma Virus*) ou des *Molluscum contagiosum*.

Les infections bactériennes, surtout staphylococciques, prédominent au site d'injection, à type de cellulite, d'érysipèle, de folliculite. Des infections sévères à type de fasciite nécrosante ont également été décrites de façon plus rare [3]. Elles sont à différencier des réactions inflammatoires immédiates qui apparaissent sur le site d'injection au cours de l'injection ou dans les 2 heures suivantes, souvent à type de réactions urticariennes.

2. Cancers cutanés et anti-TNF α

Les données concernant l'apparition de cancers cutanés sous anti-TNF α varient en fonction de la population traitée, de la pathologie sous-jacente et du type d'étude : essais randomisés contrôlés ou étude de cohorte. Cependant, avec un recul de plus d'une quinzaine d'années, les données paraissent rassurantes. Il semble pourtant y avoir une augmentation du risque de cancers cutanés non mélaniques (basocellulaires et épidermoïdes) [4, 5]. Les facteurs de risque semblent être dus à un antécédent de photothérapie, notamment chez les patients suivis pour un psoriasis, ou à la prise d'azathioprine chez les patients suivis en gastroentérologie. Concernant le mélanome, les données restent contradictoires mais il semble que le risque soit faible. Ainsi, ces résultats montrent la nécessité de suivre sur le plan cutané

ces patients traités par anti-TNF α afin de dépister de façon précoce l'émergence de ces tumeurs cutanées.

3. Les réactions cutanées inflammatoires sous anti-TNF α

Les effets secondaires cutanés les plus souvent rapportés sous anti-TNF α sont à ce jour des réactions inflammatoires. Parmi celles-ci, les réactions psoriasiformes sous anti-TNF α , parfois nommées "psoriasis induit" ou alors "réactions paradoxales", sont au premier plan. En effet, il s'agit d'une atteinte cutanée cliniquement évocatrice d'un psoriasis, bien que le psoriasis soit une pathologie efficacement traitée par les anti-TNF α . Les premières cohortes de patients présentant cet effet secondaire étaient traitées pour des rhumatismes inflammatoires, mais il a été décrit avec toutes les pathologies traitées par des

anti-TNF α , sa prévalence étant estimée entre 0,6 à 5,3 %. Il a également été décrit avec les 5 molécules d'anti-TNF α . La plupart des patients n'ont pas d'antécédent personnel ou familial de psoriasis.

Dans les formes cliniques décrites dans la littérature, on retrouve le psoriasis en plaques (**fig. 1A**) qui est la forme prédominante. Par ailleurs, de façon intéressante, il est à noter qu'un patient connu pour un psoriasis cutané n'aura pas les mêmes localisations des plaques lors d'une réaction psoriasiforme induite par l'anti-TNF α . Dans les autres formes cliniques décrites, on retrouve :

- l'atteinte palmoplantaire à type de pustulose (**fig. 1B**) ou de kératodermie (**fig. 1C**);
- l'atteinte du cuir chevelu (**fig. 1D**), plus sévère que dans le psoriasis, avec une évolution parfois alopeciante dans les formes très graves;



Fig. 1 : Présentations cliniques des réactions psoriasiformes sous anti-TNF α . **A :** réaction en plaques; **B :** pustulose palmoplantaire; **C :** kératodermie palmoplantaire; **D :** atteinte alopeciante du cuir chevelu; **E :** atteinte inversée.

Revue générale

- l'atteinte psoriasiforme inversée (**fig. 1E**);
- la pustulose généralisée.

D'après les dernières cohortes décrites, notamment en gastroentérologie, il semble que les facteurs de risque sont le tabagisme actif/sevré ou le sexe féminin. Dans une étude récente [6], nous avons montré que les femmes atteintes traitées par anti-TNF α pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin semblent présenter une forme plus sévère avec des localisations au niveau du cuir chevelu et des plis. Sur le plan histologique, les réactions psoriasiformes présentent, certes, un patron psoriasiforme avec cependant la présence d'un infiltrat lichénoïde et/ou la présence d'éosinophiles, ce qui les distingue d'un véritable "psoriasis induit" [7, 8].

Sur le pan thérapeutique, la **figure 2** présente un organigramme décisionnel adapté de l'article de Collamer *et al.* [9]. Les études rétrospectives montrent que la majorité des patients (environ 80 %) améliorent leurs lésions cutanées sous traitement local et/ou systémique alors que le traitement par anti-TNF α est maintenu. L'arrêt de la biothérapie permet, certes, d'améliorer la situation cutanée, cependant une fraction de ces patients voient leur atteinte cutanée s'autonomiser et persévérer malgré l'arrêt de la biothérapie. En cas d'indication de reprise d'un traitement par biothérapie, le relais par une molécule d'une autre classe est à privilégier.

D'autres atteintes inflammatoires lichénoïdes cutanées ont également été décrites, comme le lichen plan ou, plus récemment, des dermatoses lichénoïdes pigmentées, notamment au niveau des zones photoexposées [10]. L'utilisation des anti-TNF α s'est aussi associée au déclenchement de maladies inflammatoires chroniques comme des formes de lupus cutané ou systémique [11]. Néanmoins, il est important de distinguer la positivité des anticorps anti-

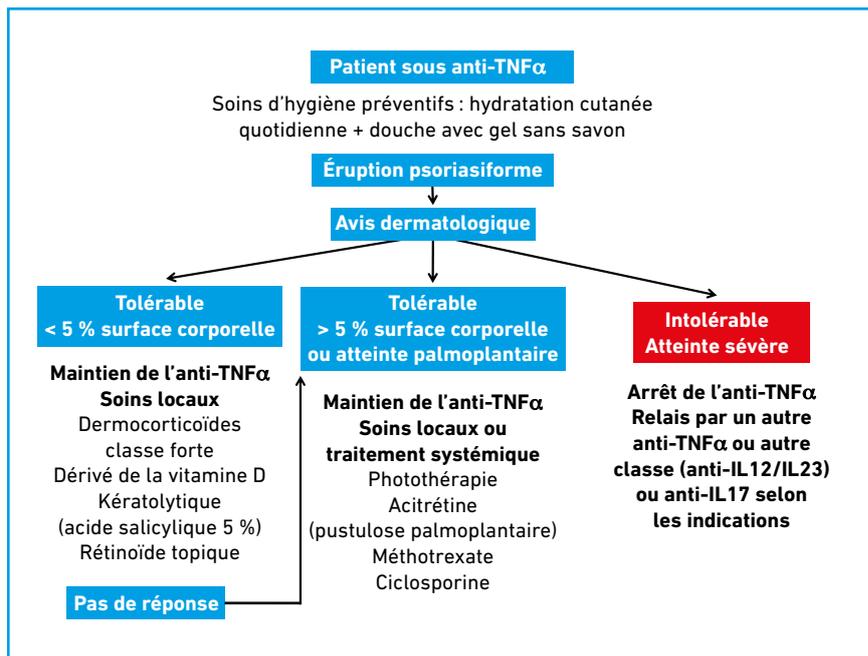


Fig. 2 : Organigramme décisionnel devant une éruption psoriasiforme sous anti-TNF α .

noyaux (AAN) versus les symptômes de lupus induit par les anti-TNF α . En effet, le traitement par anti-TNF α entraîne une positivité des AAN, estimée jusqu'à 53 % après traitement [12]. De même, 4 à 20 % des patients développent des anticorps anti-ADN double brin lors du traitement par anti-TNF α . Cette positivité des auto-anticorps ne s'associe pas forcément à la présence de symptômes et ne nécessite pas de modification thérapeutique.

Concernant les formes de lupus induit, le symptôme clinique prédominant est l'éruption malarique chez environ 1/3 des sujets. Cependant, tous les signes cuta-

néomuqueux lupiques (photosensibilité, lupus discoïde, ulcération orale) ont été rapportés. Un syndrome de Raynaud et/ou des lésions à type de lupus-engelure peuvent s'y associer (**fig. 3A**). Contrairement aux autres lupus induits médicamenteux, les anticorps anti-histones sont moins fréquemment positifs. L'arrêt de l'anti-TNF α ou l'association d'un immunosuppresseur permet une amélioration des symptômes. Par ailleurs, des cas de dermatomyosite induite sous anti-TNF α ont également été rapportés. Des vascularites sous anti-TNF α sont décrites avec une prédominance des vascularites leucocytoclasiques (**fig. 3B**).



Fig. 3 : Lupus engelure (A) et vascularite (B) sous anti-TNF α .

POINTS FORTS

- Les réactions cutanées infectieuses sous biothérapies sont principalement des infections fongiques ou des réactivations virales. Des candidoses sont notamment rapportées avec l'utilisation des anti-IL17.
- Une surveillance régulière des patients sous biothérapies concernant le développement de carcinomes cutanés non mélaniques (basocellulaires et épidermoïdes) est à proposer.
- Les réactions psoriasiformes sous anti-TNF α représentent l'atteinte inflammatoire cutanée la plus fréquente. Des atteintes sévères comme une réaction alopéciant ou des plis doivent être reconnues afin d'adapter rapidement la prise en charge thérapeutique.

Il est difficile de savoir si la vascularite est secondaire à l'administration d'anti-TNF α ou à l'évolution de la pathologie sous-jacente. L'atteinte cutanée à type de purpura vasculaire prédomine largement. Les atteintes rénales sont rares mais à rechercher cependant. L'arrêt de l'anti-TNF α est préconisé en plus du traitement spécifique de la vascularite [11, 13].



Fig. 4: Pelade induite sous anti-TNF α .

Parmi les autres effets secondaires cutanés, une récente étude multicentrique française a rapporté 29 cas de pelade chez des patients traités par anti-TNF α [14]. Une prédominance de sujets masculins était observée avec un âge moyen de 39,1 ans. Le délai était très variable entre le début du traitement et l'apparition de la pelade. De façon intéressante, le traitement par anti-TNF α a été arrêté chez 48 % des patients ; 76 % des patients ont présenté une évolution favorable partielle ou complète sans aucune différence entre les patients ayant arrêté ou poursuivi le traitement. L'imputabilité de l'anti-TNF α dans l'apparition de ces atteintes cutanées reste encore à préciser sur des séries plus importantes (fig. 4).

Par ailleurs, des réactions eczématiformes sous anti-TNF α ont été décrites. Il semble qu'un antécédent personnel et/ou familial d'atopie soit retrouvé associé à ces manifestations cutanées. Dans la majorité des cas, ces réactions sont contrôlées par un traitement local adapté sans nécessairement arrêter l'anti-TNF α .

Enfin, de façon plus rare, des réactions granulomateuses ont été rapportées. Il s'agit, dans la plupart des cas, de petites séries ou de cas cliniques rap-

portant des dermites granulomateuses interstitielles ou des granulomes annulaires. Dans la majorité des cas, l'arrêt de l'anti-TNF α permettait une rémission complète des lésions. Il est à noter que d'authentiques sarcoïdoses ont été décrites sous anti-TNF α .

Au final, de manière sporadique, des cas de toxidermies graves à type de syndrome de Stevens-Johnson ou érythème polymorphe mais aussi nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés dans la littérature avec une imputabilité forte pour les anti-TNF α .

■ Ustékinumab

L'ustékinumab ayant l'autorisation en France depuis 2009 a désormais l'indication dans le psoriasis modéré à sévère à partir de 12 ans, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn. L'ustékinumab ciblant la sous-unité p40 commune à l'IL12 et à l'IL23 est associé de façon rare à des réactions inflammatoires.

Les données de tolérance concernant l'ustékinumab reposent sur des études de registre comme PSOLAR ou les données de suivi des études (suivi à 5 ans) publiées récemment [15]. Au cours des essais cliniques évaluant l'ustékinumab, aucun cas de développement de maladies auto-immunes n'a été rapporté. Par ailleurs, les registres ne semblent pas montrer l'apparition de phénomènes auto-immuns sous ustékinumab. Cependant, des données de pharmacovigilance rapportent un risque d'érythrodermie sous ustékinumab avec une fréquence rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$). Également quelques cas, notamment d'exacerbation de psoriasis sous sa forme pustuleuse, de pelade ou de maladie bulleuse auto-immune, ont été rapportés dans la littérature.

Concernant le risque de cancer cutané, les données de registre ne retrouvent pas d'augmentation du risque de cancer

I Revues générales

cutané non mélanique ou de mélanome entre les doses de 45 mg et 90 mg. L'incidence de ces cancers était retrouvée plus importante chez les patients ayant reçu préalablement de la photothérapie. Concernant les autres cancers (autres que cancers cutanés non mélaniques), l'incidence est comparable à celle de la population générale. Ainsi, l'ustékinumab semble une molécule bien tolérée avec de faibles risques d'effets secondaires cutanés.

■ Sécukinumab, ixékizumab

Les anti-IL17 correspondent à une nouvelle classe médicamenteuse mise à disposition pour le traitement du psoriasis modéré à sévère, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante (sécukinumab, ixékizumab) [16]. Les données de tolérance proviennent pour l'instant uniquement des données de suivi des études évaluant ces molécules et sur une période d'un an. Le principal effet secondaire cutané rapporté est l'apparition de cas de candidoses cutanées et muqueuses qui restent d'intensité modérée et n'imposent pas l'arrêt du traitement. Il n'y a pas eu d'événement auto-immun décrit ni d'augmentation des cas de cancers. Toutefois, les données à plus long terme sont nécessaires pour confirmer ces résultats rassurants.

■ Omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre les IgE. Ce traitement a l'indication dans l'asthme allergique et désormais dans l'urticaire chronique spontanée. Les réactions cutanées sont généralement modérées et sont représentées par les réactions cutanées au point d'injection (2,7 % des patients) et des réactions d'anaphylaxie rares mais qu'il est important de ne pas méconnaître.

■ Conclusion

Le dermatologue reste au centre des effets secondaires cutanés associés à l'utilisation des biothérapies. Une meilleure connaissance de ces effets secondaires favorise ainsi une meilleure collaboration avec les autres spécialités, notamment rhumatologique et gastroentérologique, afin de décider la meilleure prise en charge pour le patient permettant l'amélioration de l'effet secondaire cutané mais également le maintien du bon contrôle de la pathologie traitée par biothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

- EXARCHOU SA, VOULGARI PV, MARKATSELI TE *et al.* Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Scand J Rheumatol*, 2009;38:328-331.
- LEE HH, SONG IH, FRIEDRICH M *et al.* Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol*, 2007;156:486-491.
- MOUSTOU AE, MATEKOVITS A, DESSINIOTI C *et al.* Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol*, 2009;61:486-504.
- LONG MD, MARTIN CF, PIPKIN CA *et al.* Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2012;143:390-399.e1.
- VAN LÜMIG PP, MENTING SP, VAN DEN REEK JM *et al.* An increased risk of non-melanoma skin cancer during TNF-inhibitor treatment in psoriasis patients compared to rheumatoid arthritis patients probably relates to disease-related factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:752-760.
- DARRIGADE AS, MILPIED B, TRUCHETET ME *et al.* Pattern and Severity of Psoriasisiform Eruptions in Patients with Inflammatory Bowel Diseases, Arthritis or Skin Inflammatory Disorders Treated with TNF-alpha Inhibitors. *Acta Derm Venereol*, 2017;97:731-734.
- SENESCHAL J, LEPREUX S, BOUYSSOUGAUTHIER ML *et al.* Psoriasisiform drug eruptions under anti-TNF treatment of arthritis are not true psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 2007;87:77-80.
- SENESCHAL J, MILPIED B, VERGIER B *et al.* Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasisiform eruptions associated with antitumor necrosis factor-alpha treatments. *Br J Dermatol*, 2009;161:1081-1088.
- COLLAMER AN, GUERRERO KT, HENNING JS *et al.* Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*, 2008;59:996-1001.
- DARRIGADE AS, GOUSSOT JF, MILPIED B *et al.* Pigmented lichenoid drug eruption: a new clinical presentation of interface dermatitis induced by anti-TNF alpha drugs. *Eur J Dermatol*, 2016;26:633-634.
- RAMOS-CASALS M, ROBERTO PEREZ A, DIAZ-LAGARES C *et al.* Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmunity Rev*, 2010;9:188-193.
- CHARLES PJ, SMEENK RJ, DE JONG J *et al.* Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum*, 2000;43:2383-2390.
- SOKUMBI O, WETTER DA, MAKOL A *et al.* Vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Mayo Clinic Proc*, 2012;87:739-745.
- TAUBER M, BUCHE S, REYGAGNE P *et al.* Alopecia areata occurring during anti-TNF therapy: a national multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:1146-1149.
- PAPP K, GOTTLIEB AB, NALDI L *et al.* Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*, 2015;14:706-714.
- VAN DE KERKHOFF PC, GRIFFITHS CE, REICH K *et al.* Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:83-98.e4.

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

Revue générale

Infiltrats cutanés granulomateux : comment les différencier ?

RÉSUMÉ : Les maladies granulomateuses sont fréquentes en dermatologie et leurs étiologies multiples (infectieuses, inflammatoires, auto-immunes...). Les causes de granulomes sont notamment les plus nombreuses lorsque les lésions sont localisées au visage : pathologies localisées (infections d'inoculation, granulome silicotique) ou systémiques (sarcoïdose), de causes identifiables (mycobactériose) ou idiopathiques (lupus miliaire disséminé). Certaines maladies ont une présentation granulomateuse systématique alors que d'autres dermatoses peuvent se présenter de façon occasionnelle par des granulomes (lymphomes cutanés primitifs ou secondaires) ou au cours de leur évolution (rosacée granulomateuse).

Le caractère granulomateux des lésions n'est pas toujours cliniquement évident, et même si certains aspects sont évocateurs, le diagnostic requiert fréquemment une confrontation anatomoclinique.



**N. ORTONNE¹, L. FARDET²,
S. INGEN-HOUSZ-ORO²**

¹ Département de Pathologie,
hôpital Henri-Mondor, CRÉTEIL.

² Service de Dermatologie,
hôpital Henri-Mondor, CRÉTEIL.

Qu'est-ce qu'un granulome ? Et quelques définitions...

Le terme de granulome désigne une lésion histologique. Au sens strict du terme, le **granulome inflammatoire polymorphe** est un infiltrat de cellules de l'immunité innée et acquise (polynucléaires, lymphocytes, histiocytes) traduisant la phase cellulaire des processus inflammatoires. Plus classiquement, le terme de "granulome" sous-entend une forme particulière de la phase cellulaire de l'inflammation au cours de laquelle les cellules histiocytaires (macrophages tissulaires) s'organisent pour former des amas (granulomes épithélioïdes). Cette situation survient en général lors des inflammations chroniques. Il existe une deuxième forme d'inflammation chronique riche en histiocytes, caractérisée par un infiltrat histiocytaire, que sont les granulomes d'organisation interstitielle ou palissadique.

D'un point de vue clinique, il n'y a pas d'aspect spécifique des granulomes,

qu'ils soient palissadiques ou épithélioïdes. Indépendamment de caractéristiques sémiologiques permettant une orientation étiologique particulière, le diagnostic de dermatose granulomateuse ne pourra qu'être suspecté cliniquement. Il s'agit de lésions à disposition volontiers annulaire, infiltrées, plus ou moins érythémateuses, parfois jaunes ou orangées (accumulation de lipides), d'évolution chronique.

>>> Les **granulomes épithélioïdes** se caractérisent par l'accumulation, sous forme de plages ou de nodules, d'histiocytes prenant une morphologie particulière, avec un cytoplasme éosinophile clair, abondant, et un noyau réniforme (**fig. 1A**). Cet aspect – et le fait que les cellules soient accolées les unes aux autres – fait qu'ils ressemblent à des cellules épithéliales, justifiant la terminologie "épithélioïde". De façon fréquente mais inconstante, les granulomes épithélioïdes s'associent à des histiocytes multinucléés, qui sont le fruit de la fusion syncytiale de plusieurs histiocytes, for-

Revue générale

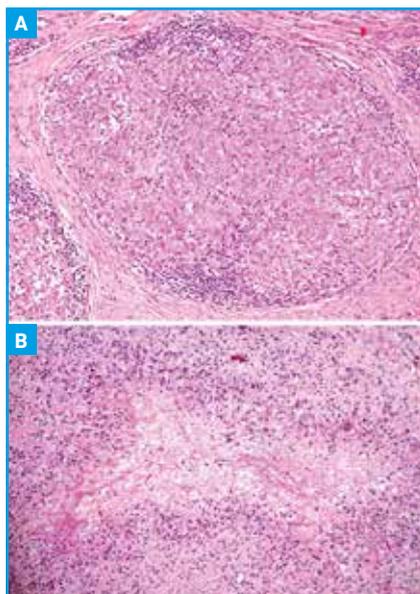


Fig. 1 : **A :** granulome épithélioïde et géantocellulaire, réalisant un amas d'histiocytes épithélioïdes entouré d'une fibrose et intriqué en périphérie avec quelques lymphocytes. **B :** granulome palissadique entourant une plage de nécrobiose du collagène (HES, x 100).

mant alors une cellule géante. On parle ainsi de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires.

Le granulome épithélioïde est la forme la plus classique de réaction inflammatoire chronique induite par des bactéries intracellulaires dans l'organisme. C'est notamment la lésion élémentaire histologique la plus classique de la tuberculose. Mais d'autres affections non infectieuses peuvent se présenter sous cette forme. Ainsi, on distingue classiquement les granulomes épithélioïdes infectieux et non infectieux. Certains signes cliniques et histologiques sont importants pour s'orienter dans telle ou telle direction, même si ce n'est pas toujours facile et peut conduire à des errances diagnostiques.

>>> Les **granulomes interstitiels** sont également des infiltrats dermiques de cellules histiocytaïres mais, dans ce cas, les cellules sont plus dispersées, intriquées avec les faisceaux de collagène. Dans certains cas, elles se regroupent pour former des palissades. De façon schématique, on distingue deux types de

granulomes interstitiels/palissadiques, selon la présence de foyers de nécrose du collagène ("nécrobiose") (**fig. 1B**).

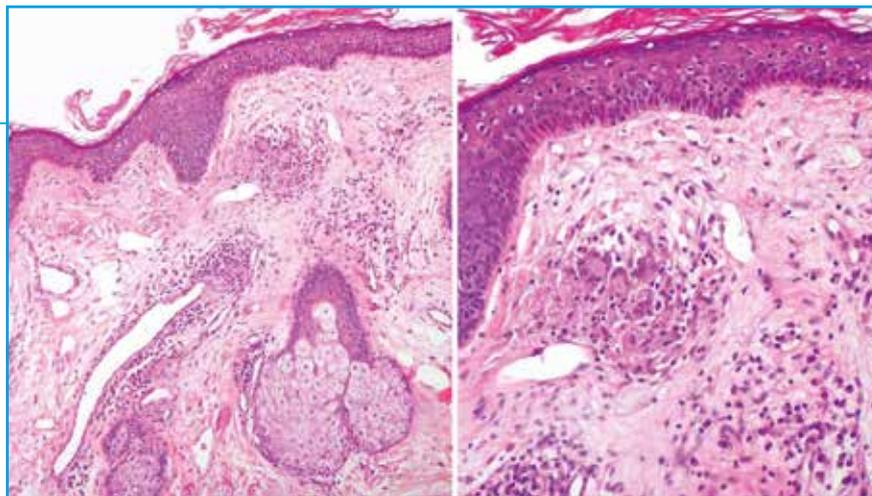
>>> Les **lésions xanthomateuses** et **xanthogranulomateuses** sont habituellement considérées comme des tumeurs, dont certaines appartiennent au groupe des histiocytoses dans les classifications en vigueur. Elles sont donc plutôt à considérer comme des diagnostics dif-

férentiels des dermatoses granulomateuses à proprement parler. Le caractère clonal des lésions xanthomateuses et xanthogranulomateuses n'est cependant pas clairement établi. Sur le plan histologique, ces dermatoses ont pour point commun l'accumulation d'histiocytes chargés en graisse, avec un cytoplasme clair, vacuolisé ou spumeux (microvacuoles), formant parfois des cellules géantes de type Touton (**fig. 2**).



Fig. 2 : Multiples xanthogranulomes chez un patient ayant une dysglobulinémie monoclonale se traduisant par des infiltrats dermiques de cellules histiocytaïres chargées de graisse, formant parfois des cellules multinucléées de type Touton (**flèche**) (HES, x 25 et x 200).

Fig. 3 : Rosacée granulomateuse associant un œdème dermique, des capillaires dilatés télangiectasiques, un minime infiltrat lymphocytaire périvasculaire et, localement, un petit granulome épithélioïde dans le derme superficiel (HES, x 100 et x 200).



Orientation sémiologique
(tableau I)

1. D'un point de vue clinique

>>> La **topographie des lésions** est un élément très important. En cas de granulomes épithélioïdes, la localisation faciale conduit à évoquer certaines étiologies infectieuses ou non infectieuses. Les dermatoses granulomateuses du visage sont parfois regroupées sous l'appellation de "granulomatoses oro-faciales".

La rosacée peut évoluer vers le développement de petits granulomes cutanés. Généralement, les granulomes sont peu nombreux et de petite taille (fig. 3).

Le **lupus miliaire disséminé**, qui porte mal son nom puisqu'il n'a rien à voir avec le lupus (fig. 4), d'étiologie inconnue, se caractérise par le développement de lésions papuleuses sur le visage, plus rarement extra-faciales. L'histologie montre des granulomes épithélioïdes centrés par de la nécrose, très évocateurs d'une maladie infectieuse. La topographie péri-orificielle des lésions est donc ici un élément clé du diagnostic.



Fig. 4 : Lupus miliaire disséminé de la face. Papules érythémateuses parfois orangées dispersées sur le visage.

Tableau I : Étiologies des granulomes cutanés.
LP : lymphoprolifération.

	Granulomes constants	Granulomes occasionnels
GRANULOMES ÉPITHÉLIOÏDES	<i>Dermatoses infectieuses (liste non exhaustive)</i>	
	Mycobactériose atypique Tuberculose Lèpre tuberculoïde Maladie des griffes du chat Histioplasmose	Leishmaniose cutanée Syphilis
	<i>Maladies inflammatoires</i>	
	Sarcoïdose cutanée	Pyoderma superficiel Maladie de Crohn
	<i>Dermatoses granulomateuses faciales</i>	
	Lupus miliaire disséminé Macrochéilite de Miescher Granulomatose oro-faciale juvénile (FACE)	Rosacée ("lupoïde"/granulomateuse)
	<i>Granulomes à corps étrangers exogènes (liste non exhaustive)</i>	
	Produits de comblement Granulome silicotique Sels métalliques Tatouages	
	<i>Granulomes à corps étrangers endogènes</i>	
	Calcinose cutanée Tophus goutteux	Folliculite/kyste rompu
	<i>Lymphomes T cutanés</i>	
	MF granulomateux/chalazodermique LP T cutanée CD4+ à cellules petites et moyennes LP T cutanée CD30+	
INTERSTITIELS/ PALISSADIQUES	<i>Avec nécrobiose du collagène</i>	
	Granulome annulaire (forme classique) Nécrobiose lipoïdique Nodule rhumatoïde Xanthogranulome nécrobiotique	
	<i>Sans nécrobiose du collagène</i>	
Granulome annulaire (forme interstitielle) Dermatite interstitielle granulomateuse	Scléromyxœdème	

I Revues générales



Fig. 5 : Nécrobiose lipoïdique bilatérale se traduisant par des plaques bien délimitées à centre atrophique sur les faces antérieures des jambes.

Une étiologie particulière de granulomatoses faciales est la **macrochéilite de Miescher**. Dans cette situation, c'est l'aspect clinique qui est en général le plus typique, puisque les granulomes sont peu nombreux et souvent difficiles à mettre en évidence. L'histologie est en général effectuée pour confirmer le diagnostic clinique, la maladie se traduisant par un œdème chronique de la lèvre pouvant s'étendre aux joues, aux paupières et au front, voire atteindre l'ensemble de la face.

Des lésions infiltrées siégeant sur les zones des rides d'expression doivent faire évoquer la possibilité de granulomes sur produit de comblement.

D'autres topographies sont importantes à intégrer dans le raisonnement anatomo-

clinique, comme les faces antérieures des jambes pour la nécrobiose lipoïdique (**fig. 5**) ou les faces d'extension des articulations pour les nodules rhumatoïdes, qui se développent chez les adultes atteints de polyarthrite séropositive ou chez les enfants atteints de maladie de Still.

>>> Le **nombre de lésions** est également un élément important. Une lésion localisée fera évoquer avant tout une pathologie d'inoculation infectieuse ou à corps étranger, surtout si elle est ulcérée et douloureuse.

>>> L'**aspect des lésions** est important. Le caractère annulaire d'une lésion granulomateuse interstitielle/palissadique avec ou sans nécrobiose est très évocateur d'un granulome annulaire (**fig. 6A**). La nécrobiose lipoïdique se traduit classiquement par une (plus rarement plusieurs) plaque(s) polycyclique(s), à centre atrophique. Si cet aspect peut être considéré comme très évocateur, le diagnostic est en général proposé devant la triade plaque d'aspect atrophique/localisation à la face antérieure des jambes (tibias)/contexte de diabète.

Le caractère jaunâtre ou orangé d'une lésion chronique infiltrée oriente rapidement vers un **xanthome** ou un **xantho-granulome** puisque, dans la peau, les seules cellules pouvant stocker de la graisse sont les histiocytes. Certaines dermatoses granulomateuses comme la nécrobiose lipoïdique peuvent occasionnellement se charger en graisse.

2. Sous le microscope : des informations capitales

Les données histologiques sont au cœur du raisonnement anatomo-clinique permettant d'orienter le diagnostic.

Devant des granulomes épithélioïdes, la première chose à faire est de chercher des signes orientant vers une infection :

– la nécrose développée au centre des granulomes épithélioïdes est généralement un signe en faveur d'une infection,

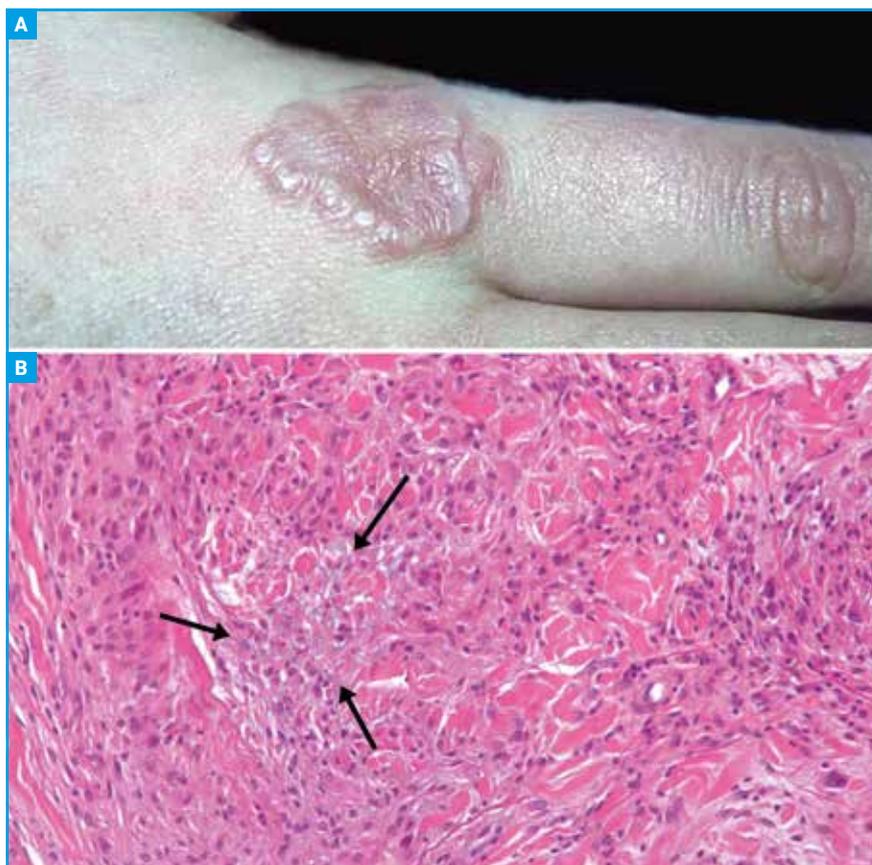


Fig. 6 : **A :** lésion annulaire à bordure papuleuse sur le dos de la main droite. **B :** infiltrat dermique d'histiocytes mononucléés dispersés entre les faisceaux de collagène avec un foyer de nécrose du collagène (flèches), qui apparaît fragmenté et dissocié par des plages de mucine (HES, x 200).

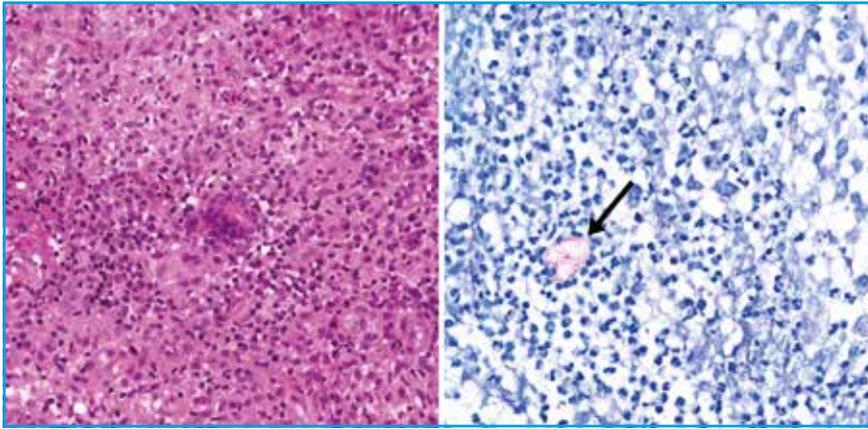


Fig. 7 : Mycobactériose atypique formant une nappe granulomateuse riche en histiocytes épithélioïdes et renfermant des amas de bacilles acido-alcoolo-résistants (HES, x 200 et coloration de Ziehl-Neelsen, x 400).

classiquement présente dans les **infections à mycobactéries atypiques (fig. 7)** ;

- le caractère très polymorphe de l'infiltrat accompagnateur, en particulier la présence de plasmocytes et de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles, surtout s'il y a formation de petits amas de neutrophiles d'aspect suppuré ou de plages de nécrose éosinophiles dans le cadre du phénomène de Splendore-Hoeppli ;
- le caractère très inflammatoire avec réaction tissulaire secondaire est également un signe évocateur : néoangiogenèse, œdème, hyperplasie/nécrose épidermique et développement d'une fibrose anarchique ;
- bien sûr, il faut chercher à identifier des agents pathogènes *in situ*. Cette recherche peu sensible n'a de valeur que positive mais offre une grande spécificité. Certains pathogènes sont reconnaissables à leur aspect morphologique sur coupe HES, comme les corps de Leishman ou certains parasites. D'autres requièrent des techniques spéciales qui seront effectuées systématiquement. La recherche de tréponèmes dans le cadre d'une syphilis granulomateuse (situation rare) sera effectuée selon le contexte.

La recherche d'un **corps étranger** doit être systématique. Certains peuvent être identifiés sur la coloration standard, en lumière ordinaire ou polarisée et filtrée, d'autres requièrent une coloration spéciale. Les petites particules réfringentes des **granulomes silicotiques** sont classiquement identifiées par la microscopie optique en lumière polarisée. La présence d'une tige pilaire n'est pas intrinsèquement un corps étranger, mais la conséquence est la même d'un point de vue lésionnel. Cette image oriente vers un kyste (pilonidal, dermoïde). D'autres **granulomes "à corps étrangers" endogènes** peuvent se développer, dans le cadre de calcinose cutanées ou de tophus goutteux.

Le caractère périnerveux et périculo-ral doit conduire à suspecter une **lèpre (tuberculoïde)**, même si cet élément n'est pas spécifique.



Fig. 8 : Panel de gauche : différents exemples de sarcoïdose cutanée, avec des papules érythémateuses (sarcoïdes) parfois confluentes sur l'abdomen, le cou et l'épaule. Panel de droite : aspect histologique typique de sarcoïdose cutanée. Granulomes épithélioïdes arrondis, confluent, occupant le derme dans le cadre d'une lésion cutanée de sarcoïdose (HES, x 25 et x 100).

I Revues générales

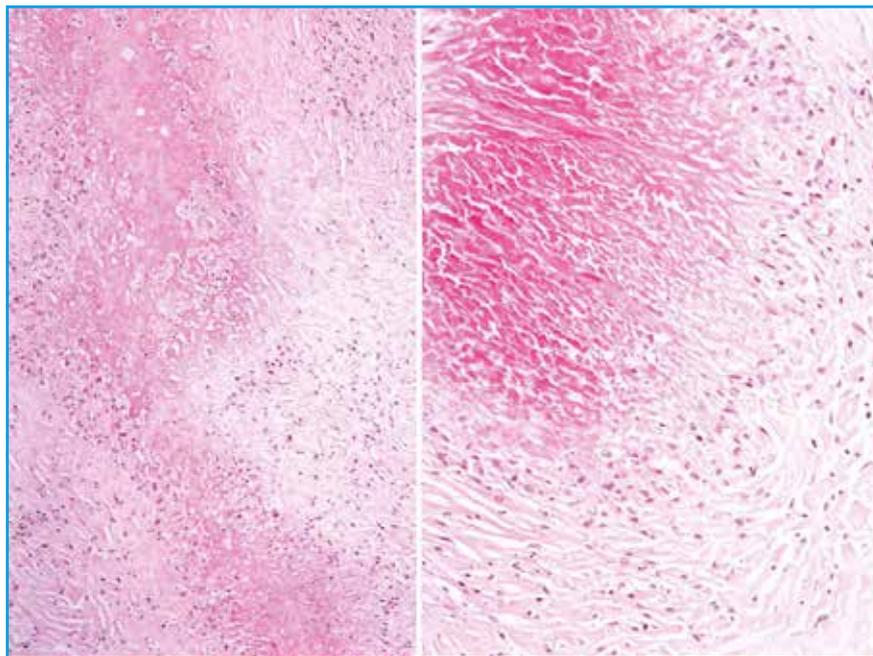


Fig. 9 : Nodule rhumatoïde réalisant un infiltrat histiocyttaire palissadique développé autour de plages de nécrobiose du collagène (HES, x 100 et x 200).

Les granulomes de la **sarcoïdose** sont particuliers, en général arrondis, confluents et entourés d'une petite couronne lymphocytaire avec une fibrose plus ou moins marquée, sans signe infectieux si les lésions ne sont pas excoriées (**fig. 8**).

Devant des granulomes non épithélioïdes, interstitiels ou palissadiques, il faut également savoir chercher des signes infectieux ou un corps étranger, car certaines dermatoses infectieuses ou d'inoculation peuvent exceptionnellement prendre des aspects de ce type. Le principal élément à chercher est la nécrobiose du collagène. Ce terme désigne un processus de dégradation des fibres de collagène qui apparaissent fragmentées, dissociées et éventuellement hyperéosinophiliques, en rapport avec leur dégradation. Cette dégradation du collagène laisse apparaître des plages de substance fondamentale résiduelle, simulant par l'abondance naturelle en muco-polysaccharides des dépôts de "mucine".

Dans la forme classique de **granulome annulaire**, la nécrobiose n'est pas au

premier plan (**fig. 6B, flèches**), et parfois absente (forme interstitielle), au contraire du **nodule rhumatoïde**, où elle est plus marquée (**fig. 9**). La mise en évidence d'images d'élastophagie doit faire évoquer un granulome élastophagique (dit de O'Brien, **fig. 10**), mais cet élément n'est pas absolument spécifique. L'individualisation du granulome élastophagique comme entité à part entière ou son intégration dans le groupe des granulomes annulaires sont débattues. Il en est de même pour

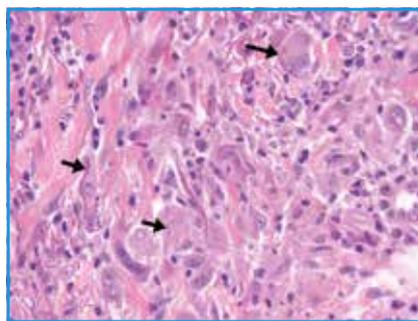


Fig. 10 : Granulome interstitiel montrant des histiocytes phagocytant des fibres d'élastine dermique (**flèches**, HES, x 400).

la **dermatite interstitielle granulomateuse**. Cette entité est essentiellement définie sur le plan histologique et des tableaux apparentés ont été décrits sous des appellations diverses dans la littérature, incluant la "dermatite palissadique neutrophilique et granulomateuse" ou les "papules rhumatoïdes", ou encore l'"éruption médicamenteuse granulomateuse interstitielle". Les lésions cliniques et les pathologies associées sont en effet très nombreuses.

Le développement d'une infiltration cutanée "en corde" serait cliniquement évocateur, mais des lésions à type de papules, nodules et plaques parfois annulaires sur les faces d'extension des membres ont été décrites. Les pathologies associées sont diverses, essentiellement des maladies auto-immunes : lupus érythémateux et connectivites, polyarthrites, vascularites granulomateuses. La forme médicamenteuse a été rapportée au décours de traitements divers (inhibiteurs calciques, de l'enzyme de conversion, antihistaminiques, bêtabloquants, antidépresseurs).

Le **xanthogranulome nécrobiotique** est une entité très rare. Cette dermatose se développe généralement chez des malades ayant une dysglobulinémie monoclonale. Classiquement, elle se traduit par une plaque jaunâtre à centre atrophique sur la tempe. L'histologie montre un granulome palissadique entourant des plages de nécrobiose avec, dans les formes typiques, des dépôts lipidiques sous formes de cristaux et des histiocytes bizarres, à noyaux irréguliers, hyperchromatiques et parfois multiples.

Le **scléromyxœdème** est plus à considérer comme un diagnostic différentiel de granulome interstitiel. Cette dermatose peut être cutanée pure ou associée à une atteinte systémique. Comme le xanthogranulome nécrobiotique, elle se développe en général dans le contexte d'une dysglobulinémie monoclonale. Elle se traduit par un infiltrat dermique interstitiel de fibroblastes et histiocytes asso-

cié à une mucinose dermique discrète. L'infiltrat est plus ou moins riche en cellules fibroblastiques et histiocytaires mais, dans certains cas, l'aspect histologique est très proche de ce que l'on peut voir dans le granulome annulaire, alors que la présentation clinique est plutôt celle de papules dispersées plus ou moins confluentes avec épaissement cutané, sans disposition annulaire.

■ Conclusion

Les dermatoses granulomateuses ont de multiples étiologies et se caractérisent par un très grand polymorphisme clinique. La topographie (étiologies particulières sur la face) et l'aspect des lésions sont des éléments clés pour le diagnostic qui requièrent une confrontation anatomoclinique. La mise en évidence de granulomes épithélioïdes doit toujours faire suspecter une cause infectieuse, qui sera parfois – mais pas toujours – étayée par l'analyse histopathologique. Les causes sont plus nombreuses que pour les granulomes d'architecture palissadique ou interstitielle, mais ces derniers sont plus volontiers associés à une pathologie sous-jacente (diabète, dysglobulinémie monoclonale, maladie auto-immune).

BIBLIOGRAPHIE

1. HAIMOVIC A, SANCHEZ M, JUDSON MA *et al.* Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:699.e1-18.
2. ROCAS D, KANITAKIS J. Lupus miliaris disseminatus faciei: report of a new case

and brief literature review. *Dermatol Online J*, 2013;19:4.

3. PIETTE EW, ROSENBACH M. Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:457-465.
4. COUTINHO I, PEREIRA N, GOUVELA M *et al.* Interstitial Granulomatous Dermatitis: A Clinicopathological Study. *Am J Dermatopathol*, 2015;37:614-619.

POINTS FORTS

- Les maladies granulomateuses sont fréquentes en dermatologie et leurs étiologies multiples (infectieuses, inflammatoires, auto-immunes...). Leur reconnaissance repose sur l'histologie, puisque l'aspect clinique des granulomes est très variable et peu spécifique.
- Certaines dermatoses histologiquement granulomateuses sont facilement reconnues cliniquement du fait de certaines particularités, de l'anamnèse ou de l'existence d'autres lésions ou signes généraux.
- Les granulomes épithélioïdes sont constitués d'amas d'histiocytes épithélioïdes parfois associés à des cellules multinucléées.
- Les granulomes épithélioïdes peuvent être le témoin d'une infection, d'une sarcoïdose ou d'autres dermatoses non infectieuses, en particulier sur le visage (rosacée granulomateuse, macrochéilite de Miescher, granulomatose oro-faciale...).
- Les granulomes interstitiels et palissadiques se caractérisent par des infiltrats d'histiocytes distribués entre les faisceaux de collagène et parfois alignés en palissades. Ils sont associés ou non à une nécrose particulière du collagène ("nécrobiose").
- Les étiologies des granulomes interstitiels sont moins nombreuses, mais ces lésions incitent à chercher une pathologie chronique sous-jacente: granulome annulaire, dermatite interstitielle granulomateuse (lupus et autres connectivites ou polyarthrite rhumatoïde [PR], nécrobiose lipoïdique [diabète], nodule rhumatoïde [PR], scléromyxœdème [dysglobulinémie monoclonale]).

5. RONGIOLETTI F, MERLO G, CARLI C *et al.* Histopathologic characteristics of scleromyxedema: A study of a series of 34 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1194-1200.

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

BOURSE DE RECHERCHE

Laboratoires Bailleul 2018

Projets innovants de recherche fondamentale, clinique ou translationnelle, destinés à améliorer les connaissances et la recherche sur les onychopathies et les onychomycoses

Sous l'égide d'un jury composé de :

Pr Robert BARAN (Cannes), Dr Marie CAUCANAS (Toulouse), Dr Olivier COGREL (CHU Bordeaux),
Dr Bruno FOUILLOUX (Saint-Étienne), Pr Bertrand RICHERT (CHU Brugmann, Bruxelles),
Dr Axel VILLANI (CHU Lyon), Dr Inès ZARAA (CHU Bichat, Paris)

Remise de la bourse lors de la
Journée du Groupe Ongle
Mai 2018 à Paris



Montant de la bourse

1500 €

Candidatures réservées aux
dermatologues & dermatologues
en formation âgés
de moins de **40 ans**



Date limite d'envoi des dossiers
de candidature

31 mars 2018

Dossiers de candidature disponibles par mail à l'adresse : bourseongle.bailleul@raisondesante.com



réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

oui, je m'abonne à *Réalités Thérapeutiques*
en Dermatologie-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
Dédoublable 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°

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

réalités

thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



- ACCUEIL
- EDITIONS SPECIALES
- DERMATOLOGIE ESTHETIQUE
- LE GROUPE
- LES COMITÉS
- QUESTIONS FRÉQUENTES
- CONTACT

Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie vous propose de feuilleter plusieurs numéros de ces éditions. Cliquez sur le numéro de votre choix pour le consulter.

2017 >



Numéro 267
Décembre 2017



Numéro 266
Novembre 2017



Numéro 265
Octobre 2017



Numéro 264
Septembre 2017



Numéro 263
Juin 2017



Numéro 262
Mai 2017



Numéro 261
Avril 2017



Numéro 260
Avril 2017



Numéro 259
Février 2017



Numéro 258
Janvier 2017

2016 >



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

Les 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 recommandée 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