

réalités

n° 273

Thérapeutiques en **DERMATO-VÉNÉROLOGIE**

**Dermatoses eczématiformes du visage :
quand tester ? Que tester ?**

Les obstacles aux traitements dans la DA

Actualités sur la prise en charge des lymphomes cutanés primitifs

Traitement par laser : raisonner en fonction de l'histologie

**Intérêt du KIR3DL2 pour la prise en charge
des lymphomes T cutanés**



taltz®
(ixékizumab)
injectable

**REDÉCOUVRIR ma peau
RETROUVER le geste**

1 injection/mois après la phase d'induction

Psoriasis en plaques modéré à sévère &
Rhumatisme psoriasique avec psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant



En l'absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines, un arrêt du traitement doit être envisagé. Certains patients ayant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 20 semaines

1 injection/mois après l'initiation

Rhumatisme psoriasique



• Taltz® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. ⁽¹⁾

PSORIASIS - A 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. ⁽²⁾

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).

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).

NOUVELLE INDICATION - NON REMBOURSÉE À CE JOUR

• Taltz®, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) (voir rubrique 5.1). ⁽¹⁾

RHUMATISME PSORIASIQUE - Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 26 janvier 2018 (demande d'admission à l'étude).

▼ 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.

Lilly France 24 boulevard Vital Bouhot
CS 50004 - 92521 Neuilly sur Seine Cedex
Tél. : 01 55 49 34 34 - Fax : 01 41 44 02 47
www.lilly.fr - S.A.S. au capital de 375 713 701 €
609 849 153 R.C.S. Nanterre
Information Médicale : 0 800 00 36 36 Service & appel gratuits

ou 01 55 49 32 51

Lilly



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

Sous la présidence de J.-D. Bouaziz et B. Arnulf

Peau et métabolisme

Sous la présidence de E. Bruckert et M. Rybojad

Vendredi 12 octobre 2018

Peau et environnement

Sous la présidence de D. Staumont-Sallé et E. Begon

PRÉ-PROGRAMME SCIENTIFIQUE



Agrément ANDPC
enregistré sous le n° 5249

Possibilité d'inscription sur www.jird.info





JEUDI 11 OCTOBRE 2018 (9 H – 12 H 30)

PEAU ET HÉMOPATHIES

Sous la présidence
des Prs Jean-David Bouaziz et Bertrand Arnulf
Amphithéâtre Richelieu

Allocutions d'ouverture

Mises au point interactives

- Peau et gammapathies monoclonales **DPC1** B. ARNULF
- Hypéréosinophilie pour le dermatologue **DPC1** J.-E. KAHN

Questions flash

- Dermatoses neutrophiliques : quoi de neuf ? **DPC1** C. LEPELLETIER
- Lymphomes/leucémies pédiatriques à début dermatologique **DPC1** J.-H. DALLE
- Ces petits signes qui font découvrir une hémopathie **DPC1** J.-D. BOUAZIZ
- Auto-immunité et hémopathies myéloïdes : aspects généraux **DPC1** A. MEKINIAN
- Auto-immunité et hémopathies myéloïdes : cas didactiques **DPC1** A. MEKINIAN
- *Tricky* lymphomes : cas didactiques **DPC1** A. DE MASSON

Discussion générale

JEUDI 11 OCTOBRE 2018 (14 H – 18 H 30)

PEAU ET MÉTABOLISME

Sous la présidence du Pr Éric Bruckert et du Dr Michel Rybojad

Mises au point interactives

- Diabète et peau : une maladie méconnue aux multiples facettes M. RYBOJAD
- La peau après chirurgie bariatrique T. SCHMITT

Questions flash

- *Acanthosis nigricans* et grande insulino-résistance C. VIGOUROUX
- Dyslipidémie et peau E. BRUCKERT
- Hidrosadénite suppurative vulvaire et syndrome métabolique C. DE BELILOVSKY
- Hyperhomocystéinémie : mythes et réalités J.-B. MONFORT
- Pathologies carencielles : un diagnostic par la clinique M. DANDURAND
- Calciphylaxie : savoir la reconnaître M. DANDURAND
- Psoriasis et obésité chez l'enfant : une association non fortuite E. MAHÉ
- Peau de l'enfant obèse E. MAHÉ

Discussion générale

VENDREDI 12 OCTOBRE 2018 (9 H – 12 H 30)

PEAU ET ENVIRONNEMENT

Sous la présidence
du Pr Delphine Staumont-Sallé et du Dr Édouard Begon
Amphithéâtre Richelieu

DPC2
en attente de
validation

Allocutions d'ouverture

Mises au point interactives

- | | |
|---|----------------|
| → Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses vectorielles DPC2 | P. DEL GUIDICE |
| → Conservateurs des cosmétiques : vérités et idées reçues DPC2 | C. BERNIER |
| → Actualités des photodermatoses DPC2 | H. ADAMSKI |
| → Peau et perturbateurs endocriniens DPC2 | P. BARTAIRE |

Discussion générale

VENDREDI 12 OCTOBRE 2018 (14 H – 18 H 30)

PEAU ET ENVIRONNEMENT

Sous la présidence
du Pr Delphine Staumont-Sallé et du Dr Édouard Begon

Questions flash

- | | |
|---|------------------|
| → Risques dermatologiques liés aux tatouages | N. KLUGER |
| → Risques liés aux écrans d'ordinateur et appareils connectés | N. KLUGER |
| → Engelures : quand demander des investigations ? | I. LAZARETH |
| → Coup de chaud sur la peau | C. LEPELLETIER |
| → Dermatoses liées aux piqûres d'araignées | B. MILPIED |
| → Les urticaires induites : mise au point | A. SORIA |
| → Dermatoses marines et aquatiques | L. MISERY |
| → Quand les plantes nous veulent du mal | M. AVENEL-AUDRAN |
| → Peau et cannabis : ce que tout dermatologue doit savoir | D. TENNSTEDT |
| → La peau du travailleur | M.-N. CREPY |
| → Risques des protecteurs solaires : mythes et réalités | J.-L. SCHMUTZ |
| → Peau et tabac | M. RYBOJAD |

Questions aux experts

Organisme de DPC SAS VFL enregistré et évalué favorablement
par l'ANDPC sous le n° 5249
Contact DPC – Jessica Tanqueray :
jessica.tanqueray@vfl-formation.com
Tél. : 04 22 45 00 23

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, J. Laurain

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 : 2^e trimestre 2018

Sommaire

Juin 2018

Cahier 1

n° 273



REVUES GÉNÉRALES

7 Dermatoses eczématiformes du visage : quand tester? Que tester?
J.-R. Manciet

14 Les obstacles aux traitements dans la dermatite atopique
M. Bourrel-Bouttaz

21 Actualités sur la prise en charge des lymphomes cutanés primitifs
O. Dereure

30 Intérêt du KIR3DL2 pour la prise en charge des lymphomes T cutanés
M. Bagot

PEAU ET LASERS

33 Traitement par laser : raisonner en fonction de l'histologie
T. Fusade, H. Cartier, B. Pusel

Un cahier 2 "Dermatologie Esthétique n° 15" est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 32.

Image de couverture :
©Aila Images@shutterstock.

■ Revues générales

Dermatoses eczématiformes du visage : quand tester ? Que tester ?

RÉSUMÉ : À côté des eczémas de contact, il existe de nombreuses éruptions eczématiformes dont le diagnostic peut être difficile, nécessitant un interrogatoire précis, un examen clinique complet, voire des examens complémentaires. La dermatite atopique, la dermite d'irritation et la démodécidose en sont les principales étiologies et l'exploration (photo)-allergologique est négative. Cependant, ces dermatoses peuvent se compliquer d'une allergie de contact.

Le bilan allergologique inclut la réalisation de *patch tests* épicutanés et éventuellement de *photo-patch tests*. Seront testés différentes batteries standardisées et les produits finis mis en contact avec la peau. Ils permettront de retrouver le ou les (photo)-allergènes qui peuvent avoir plusieurs modes de contact (direct, manuporté, aéroporté, par procuration).



J.-R. MANCIET
Cabinet de Dermatologie,
NEUILLY-SUR-SEINE ;
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

■ Définition

Les dermatoses eczématiformes du visage peuvent être définies comme une éruption érythémateuse, légèrement squameuse, plus ou moins prurigineuse, dont les étiologies sont multiples. Elles peuvent siéger sur tout le visage ou seulement être localisées (paupières, lèvres, etc.).

■ Diagnostic

Le diagnostic précis peut être difficile à poser devant des lésions évoluant depuis plusieurs semaines ou mois s'il existe une éruption érythémateuse, squameuse, peu ou pas prurigineuse, sans aspect vésiculeux. Cette éruption peut avoir plusieurs étiologies qui doivent être précisées par un interrogatoire et un examen clinique précis et parfois par des examens complémentaires orientés (*tableau I*).

Il faut cependant garder à l'esprit qu'un eczéma de contact peut compliquer

l'évolution de toute dermatose inflammatoire du visage. Il doit être suspecté devant une aggravation inhabituelle et l'absence de réponse à un traitement local jusqu'alors efficace d'une dermatose connue du patient. Le bilan allergologique et éventuellement photo-allergologique explorera les topiques médicamenteux (notamment les dermocorticoïdes) et cosmétiques utilisés.

1. Dermite d'irritation [1]

De nature non immunologique, elle est la plus fréquente des dermatites de contact. Elle résulte d'un contact direct avec des substances irritantes qui altèrent la surface de la peau. Parfois, elle ne peut apparaître qu'après exposition solaire par photo-irritation (*tableau II*).

Cliniquement, ce sont des lésions érythémateuses ou érythémato-squameuses, limitées sur le territoire du contact avec le produit irritant ; il existe une sensation de brûlure, parfois de prurit. La guérison survient après suppression du contact avec la substance en cause.

Revue générale

Pathologies	Aspects cliniques	Examens complémentaires
Dermite d'irritation	● Lésions érythémato-squameuses ● Sensation de brûlure ou prurit	Patch tests négatifs
Peau sensible	● Intolérance immédiate après application de cosmétiques avec sensation de brûlure ● Aggravation par les dermocorticoïdes	
Dermatite atopique	● Antécédents personnels ou familiaux ● Signe de Dennie-Morgan ● Autres localisations	Patch tests négatifs
Démodicose	● Érythème, fine desquamation ● Aspect en papier de verre ● Peu ou pas de prurit ● Aggravation par les dermocorticoïdes	Prélèvement parasitologique
Dermite séborrhéique	● Plaques érythémato-squameuses ● Ailes du nez, sillons nasogéniens, sourcils, lisière du cuir chevelu, conduit auditif externe (CAE) ● Prurit	Patch tests négatifs
Psoriasis	● Antécédents personnels ou familiaux ● Lésions érythémato-squameuses bien limitées ● Lésions bastions (coudes, genoux, etc.)	Patch tests négatifs
Dermatophytie	● Notion de contagio ● Plaques érythémato-squameuses annulaires ● Autres lésions à distance ● Aggravation par les dermocorticoïdes	Prélèvement mycologique
Dermatomyosite	● Érythème lilacé des paupières ● Photosensibilité ● Atteinte des mains ● Plus ou moins atteinte musculaire	Anomalies biologiques, immunologiques
Photodermatoses	● Photosensibilité ● Respect des régions couvertes	Exploration photobiologique Photopatch tests négatifs

Tableau I : Principaux diagnostics différentiels des eczémas (photo)-allergiques de contact.

	Fréquents		Dermite d'irritation	Dermite phototoxique
Cosmétiques	● Savons et shampoings ● Antirides	Détergents irritants Acide glycolique Acide salicylique Dérivés de la vitamine A Propylène glycol	+ + + +	
	● Excipients ● Mascaras ● Huiles végétales ● Huiles essentielles	Huile de coco Trop concentrées	+ +	
Médicaments	● Antiacnéiques	Rétinoïdes Peroxyde de benzoyle	+ +	+ +
Professionnels	● Détergents ● Produits phytosanitaires	Chlorothalonil Dithiocarbamates Sulfate de cuivre Propargite	+	
	● Fibres de verre ● Plasturgie ● Bois ● Poussières industrielles	Résines plastiques Alcaloïdes, glycosides, saponines, anthraquinones, phénols		
Végétaux		Ananas (broméline) Brassicacées (isocyanates) Renoncles (protoanémone)	+ + +	

Tableau II : Principales molécules irritantes. Ces substances ne doivent pas être testées par patch tests mais par semi-open tests. Celles qui sont trop irritantes ne doivent pas être testées si leur pH n'est pas connu, car il existe un risque de nécrose.

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)

Revue générale

Il existe de nombreux facteurs favorisants : âge, sexe féminin, terrain atopique, environnement (froid, humidité faible, qualité de l'eau).

2. Démodécidose (ou démodécie)

Les *Demodex* (*D. follicularum*, *D. brevis*) sont des parasites saprophytes colonisant les ostiums pilosébacés. Dans certaines circonstances, le nombre de *Demodex* augmente et peut être responsable du pityriasis folliculaire (démodécidose spinulosique) ou de lésions inflammatoires.

Le pityriasis folliculaire prend l'aspect d'un léger érythème, peu ou pas prurigineux avec fine desquamation et un aspect spinulosique des ostiums folliculaires avec sensation de papier de verre due à la protrusion de la partie caudale du *Demodex* et de kératine (**fig. 1**). Ces lésions sont localisées sur le visage mais peuvent atteindre les paupières, les oreilles, voire le cuir chevelu.

L'utilisation de dermocorticoïdes ou de tacrolimus peut l'aggraver. Un prélèvement cutané à la recherche de *Demodex* et l'efficacité d'un traitement antiparasitaire (perméthrine, ivermectine) permet de confirmer le diagnostic [2-4].



Fig. 1 : Démodécidose.

3. Dermite séborrhéique

C'est une éruption fréquente, chronique, située sur les zones séborrhéiques du corps, le visage, le cuir chevelu, le thorax (sternum). L'aspect clinique est celui d'une éruption érythémato-squameuse localisée surtout sur les ailes du nez,

Nomenclature internationale des ingrédients cosmétiques ou INCI
C'est l'abréviation de l' <i>International Nomenclature of Cosmetic Ingredients</i> qui a été conçue en 1973 par la <i>Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association</i> , association américaine regroupant des fabricants de cosmétiques. En Europe, son utilisation est obligatoire pour les cosmétiques depuis 1998 : tous les cosmétiques doivent donner sur leur emballage la liste complète des ingrédients dans l'ordre décroissant de leur quantité et sous leur dénomination INCI.
La nomenclature INCI est écrite dans deux langues : – les extraits de plantes sont donnés sous le nom latin de la plante. Par exemple, on emploie <i>Butyrospermum parkii</i>, nom botanique du karité ; – les noms de molécules chimiques et les noms usuels sont écrits en anglais. Ainsi, l'acide benzoïque s'écrit <i>benzoic acid</i> et <i>colophonium</i> désigne la colophane.
Par convention, les ingrédients parfumés sont regroupés sous le nom "parfum" sans les détailler, sauf s'ils contiennent l'une des 26 substances parfumantes sensibilisantes (eugénol, géraniol, etc.). Les colorants sont désignés par un "Colour Index", qui s'écrit CI, suivi d'un nombre à 5 chiffres. Le code CI 75470, par exemple, correspond au carmin obtenu à partir de la cochenille.

les sourcils et la lisière du cuir chevelu. L'atteinte du conduit auditif externe, du sternum et l'efficacité des antimycosiques permettent d'éliminer un eczéma de contact surajouté (**fig. 2**).



Fig. 2 : Dermite séborrhéique.

4. Dermatophytie cutanée

Elle prend l'aspect d'une ou plusieurs plaques annulaires avec bordure renforcée. Il peut exister des formes aty-



Fig. 3 : Dermatophytie.

piques atteignant tout le visage (**fig. 3**). Le diagnostic sera évoqué par la notion d'aggravation après application de dermocorticoïdes, la notion de contagé, l'examen cutané complet ; il sera confirmé par le prélèvement mycologique [5].

5. Intolérance aux cosmétiques (peau sensible ou réactive)

Classiquement, les sujets atteints de peau sensible se plaignent de signes d'inconfort cutané survenant dans les secondes qui suivent l'application d'un produit cosmétique : sensation de chaleur, de brûlure, de picotement, parfois de prurit. Les signes cliniques sont légers : sécheresse cutanée, couperose, desquamation fine, érythème modéré. Il peut aussi exister une dermite séborrhéique ou une dermatite atopique *a minima* associées.

Il faut rechercher l'utilisation de produits cosmétiques irritants, des facteurs environnementaux favorisants (froid, chaleur, pollution, etc.). L'utilisation actuelle de produits dits "bio" constitue un véritable défi pour les dermatologues, car "ils sont naturels et sans danger" mais certains ont un pouvoir irritant ou sont inadaptés. L'utilisation répétée de dermocorticoïdes aggrave les symptômes. Le traitement consiste à arrêter les cosmétiques utilisés afin de les remplacer par des produits aux propriétés

anti-irritantes. Les tests allergologiques sont en général négatifs, mais peuvent parfois mettre en évidence une allergie de contact surajoutée [6, 7].

6. Dermatite atopique

Le diagnostic peut être aidé par la présence de signes mineurs, comme le signe de Dennie-Morgan et d'éventuelles localisations aux autres zones bastions (plis des coudes, creux poplités, etc.) (fig. 4).



Fig. 4 : Dermatite atopique.

7. Autres

Les photodermatoses idiopathiques sont facilement diagnostiquées puisqu'elles sont rythmées par les expositions solaires. En cas d'échec thérapeutique, l'interrogatoire recherche si l'éruption est aggravée par l'application de produits antisolaires ou s'il y a un antécédent



Fig. 5 : Lupus érythémateux.



Fig. 6 : Dermatomyosite.

de réaction cutanée à des médicaments. Parfois, il faudra éliminer un lupus érythémateux ou une dermatomyosite (fig. 5 et 6).

■ Que tester ?

Le but des tests cutanés est de préciser l'étiologie d'une dermite de contact, c'est-à-dire de rechercher la responsabilité éventuelle d'un ou plusieurs allergènes. Ces tests visent à reproduire un eczéma expérimental.

Bien tester nécessite une consultation préalable. Il est en effet primordial d'interroger le patient sur tous les produits qui pourraient être en contact avec sa peau, que ce soit à son domicile (cosmétologie, produits d'entretien), dans son milieu professionnel ou lors de ses activités extraprofessionnelles (par exemple, port de lunettes de piscine ou masques de protection, jardinage). La notion d'aggravation par des topiques appliqués doit aussi être recherchée

■ Le déroulement des tests [8-10]

Le visage est l'une des parties du corps les plus exposées aux molécules de l'environnement : substances appliquées sur le visage et le cuir chevelu, substances en contact avec les mains, substances diffusées dans l'atmosphère et, enfin, produits cosmétiques des proches. Ces molécules peuvent être irritantes, ce qui nécessite des précautions lors de l'exploration allergologique.

1. Patch tests et photopatch tests

Actuellement, ils sont les plus précis pour découvrir le ou les allergènes de contact. Les produits ou les substances testés sont appliqués sur le dos à l'aide de petites chambres en plastique qui sont maintenues par un sparadrap hypoallergénique. La lecture se fait 48 heures après et, si possible, une relecture est effectuée à 72 heures. Chez un patient allergique à une substance apposée, une réaction eczémateuse se développera à l'endroit du contact.

Les patients sont toujours testés avec une batterie standard européenne, à laquelle peuvent être associées des batteries plus spécifiques (cosmétiques, médicamenteuses, professionnelles, etc.). Il est nécessaire de tester les produits utilisés par le patient (cosmétiques, produits ménagers).

En cas de suspicion de photosensibilisation, les substances suspectes ainsi que des batteries spécifiques (filtres solaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] surtout) sont apposées en triple exemplaire sur le dos. Quarante-huit heures plus tard, un exemplaire est irradié avec des UVA, le second avec des UVB à dose infra-érythémale et le troisième ne sera pas irradié afin d'éliminer une allergie de contact retardée ou une allergie de contact photo-aggravée.

2. Tests ouverts et semi-ouverts

Le test ouvert consiste en l'application d'un produit directement sur la peau, par exemple avec une teinture capillaire.

Le test semi-ouvert consiste en l'application d'un produit liquide sur une surface cutanée. Après évaporation du liquide, l'endroit du test est recouvert par du sparadrap hypoallergénique. Cette technique est utilisée pour des substances irritantes (cosmétiques rincés ou irritants tels que les mascaras, produits d'entretien rincés, etc.). Les produits corrosifs ne doivent pas être testés, évitant

Revue générale

la survenue d'une réaction caustique bulleuse, voire nécrotique).

3. Tests répétitifs (ROAT ou Repeated Open Application Tests)

Les *patch tests* sont essentiels dans le diagnostic des allergies de contact. La peau "saine" du dos n'est cependant pas toujours représentative d'une localisation où la peau est plus fragile ou irritée. Ils peuvent donner de faux résultats négatifs et c'est pourquoi on pratique un test répétitif. Dans ce test, le produit à évaluer est appliqué 2 à 3 fois par jour sur le pli du coude, et ce pendant au moins 1 semaine. Il peut parfois être nécessaire de pratiquer ce test sur une petite zone du visage.

Interprétation des tests

Selon le ou les allergènes trouvés, il faut chercher l'adéquation entre allergène et eczéma. Souvent évidente, la pertinence d'un test positif peut parfois être difficile à interpréter.

● Il existe des résultats faussement positifs qui reflètent une sensibilisation ancienne n'expliquant pas la localisation



Fig. 7 : Allergie de contact au téléphone portable.

de l'eczéma. Ce peut être le cas notamment d'une sensibilisation au nickel sans rapport avec la localisation de l'eczéma, après avoir éliminé le téléphone portable et une cause professionnelle (fig. 7).

● Le transfert d'un autre site du tégument, le plus souvent les mains, est aussi à considérer. L'exemple le plus classique est l'eczéma des paupières dû à l'utilisation d'un vernis à ongles (fig. 8).



Fig. 8 : Allergie de contact à un vernis à ongles.

	Utilisation	Type de contact	Origine
Méthylisothiazolinone et autres isothiazolinones ¹	Conservateur	Direct Manuporté Aéroporté Par procuration	Cosmétiques rincés Produits d'entretien Produits industriels
Substances parfumantes ²	Parfum Conservateur Huiles essentielles	Direct Manuporté Aéroporté Par procuration	
Nickel		Direct Manuporté	Téléphone portable Pièces de 1 et 2 €
Lanolin alcohol Amerchol L101 (lanoline, graisse de laine)	Excipient	Direct Manuporté Par procuration	Cosmétiques Médicaments Produits ménagers Produits industriels
Propylène glycol	Excipient Solvant	Direct Manuporté Par procuration Aéroporté	Cosmétiques Médicaments Produits d'entretien Produits industriels
Coconut DEA	Tensioactif	Direct	Cosmétiques Antimycosiques Antiseptiques Produits d'entretien Produits industriels
Corticoïdes		Direct	Médicaments
Octocrylène ³	Filtre solaire	Direct Manuporté Par procuration	Antisolaires Cosmétiques
Kétoprofène ³	AINS	Direct Manuporté Par procuration	Médicaments
Baume du Pérou		Direct Manuporté Par procuration Aéroporté	Médicaments Parfums Aliments
Benzyl alcohol (alcool benzylrique)	Parfum Conservateur	Direct Manuporté Par procuration	Médicaments Cosmétiques
Paraphénylènediamine	Colorant azoïque	Direct Par procuration	Cosmétiques

Tableau III : Principaux (photo)-allergènes. ¹ Mélange méthylisothiazolinone + méthylchloroisothiazolinone; octylisothiazolinone; benzisothiazolinone. ² Ce sont parfois les formes oxydées des substances parfumantes qui sont en cause. ³ Surtout responsables de réactions photo-allergiques.

POINTS FORTS

- Les dermatoses eczématiformes du visage sont fréquentes. Une allergie de contact est envisagée lorsque des traitements adaptés sont inefficaces.
- Le bilan allergologique et/ou photobiologique doit respecter certaines règles (substances testées, techniques de tests, interprétation), car la détection de l'allergène peut être délicate.

● L'application sur le cuir chevelu de l'allergène contenu dans un shampoing peut se manifester uniquement par un eczéma du visage. Dans ce cas, les paupières seules peuvent être atteintes (**fig. 9**).



Fig. 9 : Allergie de contact à un shampoing.

● Le cas de la méthylisothiazolinone permet d'expliquer une origine variée d'eczéma du visage (direct ou indirect par les cosmétiques, aéroporté par les produits ménagers et les peintures acryliques).

● L'eczéma par procuration est dû au contact d'une substance appliquée sur la peau d'un proche. La paraphénylènediamine peut, par exemple, déclencher un eczéma de contact localisé sur une zone du visage (joue, front par exemple) qui est causé par la teinture capillaire du conjoint. Il en est de même pour certaines réactions photo-allergiques au kétoprofène et aux filtres solaires.

Nomenclature INCI	Nomenclature pharmaceutique	Exemples de noms industriels
Lanoline alcohol, Amerchol L 101	Lanoline, graisse de laine	Glossylan™, Nodorian™
Cocamide DEA	Diéthanolamide d'acides gras de coprah, Comperlan KD™	Comperlan KD™, etc.
Methylchlororoisothiazolinone + methylisothiazolinone		Kathon CG™
Colophonium	Colophane	Colophony, rosin
Myroxylon pereirae	Baume du Pérou	
Butylparaben Ethylparaben Methylparaben Propylparaben	Parahydroxybenzoate de butyle Parahydroxybenzoate d'éthyle Parahydroxybenzoate de méthyle Parahydroxybenzoate de propyle	Nipagin M™
Methyldibromo glutaronitrile	1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane	Euxyl K 400™, Tektamer 38™, Merguard™ 1105
Benzyl alcohol	Alcool benzylique	Sureseal™

Tableau IV : Quelques exemples de dénomination de molécules selon leur utilisation.

Les allergènes le plus souvent impliqués sont groupés dans le **tableau III**.

À la fin de la consultation, il est indispensable de donner une fiche d'éviction aux patients et de leur préciser qu'une même molécule a des noms différents : nomenclature INCI pour les produits cosmétiques, noms en français pour les médicaments, etc. (**tableau IV**). Une consultation 1 à 2 mois après est souhaitable afin d'évaluer l'évolution de l'eczéma : guérison, persistance, etc. Si les résultats sont négatifs, mais qu'une cause allergique est fortement soupçonnée, il faut avoir recours aux tests d'application répétée et à un nouvel interrogatoire qui pourrait donner des indices supplémentaires afin de compléter les tests.

BIBLIOGRAPHIE

1. TAN CH, RASOOL S, JOHNSTON GA. Contact dermatitis: allergic and irritant. *Clinic Dermatol*, 2014;32:116-124.
2. ELSTON CA, ELSTON DM. Demodex mites. *Clinics Dermatol*, 2014;32:739-743.
3. DESSINIOTI C, ANTONIOU C. The "red" face: not always rosacea. *Clin Dermatol*, 2017;35:201-206.
4. CHEN W, PLEWIG G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol*, 2014;170:1219-1225.
5. WELSH O, VERA-CABRERA L. Red face and fungi infection. *Clin Dermatol*, 2017;32:734-738.
6. DE LA CHARRIÈRE O. Peaux sensibles, peaux réactives. *EMC Cosmétologie et Dermatologie esthétiques*, 2002;50-220-A-10.
7. PONS-GUIRAUD A. Intolérances aux cosmétiques. Actualisation. *EMC Cosmétologie et Dermatologie esthétiques*, 2007;50-250-A-10.
8. GOOSSENS A. la recherche d'une allergie de contact aux produits apportés par le malade. *Revue Française d'Allergologie*, 2011; 51:212-215.
9. GIORDANO-LABADIE F. Comment tester les produits apportés par les patients ? Les cosmétiques. *Revue Française d'Allergologie*, 2012;52:440-443.
10. COLLET E, CASTELAIN M, MILPIED B. Œil, paupières et allergènes de contact. *Revue Française d'Allergologie*, 2011;51:318-322.

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

I Revues générales

Les obstacles aux traitements dans la dermatite atopique

RÉSUMÉ : Les obstacles au traitement de la dermatite atopique (DA) sont à l'origine de la mauvaise observance. Ils apparaissent dès le début de l'histoire : le patient est-il malade ? Qu'apprend-il *via* internet ? Que disent les soignants ? Le traitement entre-t-il en conflit avec des habitudes familiales ? Pourquoi une telle perte de confiance ? Les dermatologues sont-ils formés à gérer les maladies chroniques ? Comment transmettre une information ? Les préceptes de l'éducation thérapeutique permettent de répondre à ces questions.

Cet article propose des réponses précises, déjà expérimentées, offertes en tant que support de réflexion pour que chacun les adapte à sa propre pratique.



M. BOURREL-BOUTTAZ
Cabinet de Dermatologie, CHAMBÉRY.

Aborder le problème des obstacles au traitement de la dermatite atopique (DA) ne concerne pas uniquement les problèmes de la corticophobie et du coût des soins. D'autres obstacles plus subtils émaillent le parcours du patient. Un parcours standard commence par la prise de conscience de son problème de santé par l'individu. Puis, celui-ci consulte son médecin qui pose un diagnostic et propose un traitement, le plus souvent sous la forme d'une ordonnance. Le patient se rend à la pharmacie pour obtenir le traitement, il l'applique chez lui et, dans le meilleur des cas, le problème disparaît. Tout le monde est content. Sauf que, dans la dermatite atopique en particulier, cela ne se passe pas comme ça.

L'individu qui se gratte est-il un malade ?

Le grattage est une manifestation du corps banale, banalisée et pourtant inadmissible pour l'entourage qui intime rapidement un "Arrête de te gratter !". Se reconnaître comme malade n'est pas évident dans le cas de la dermatite

atopique [1]. Beaucoup en doutent tant du côté des familles que des médecins. "Ah non, on ne va pas en plus leur dire que leur enfant est malade !" peut-on entendre de la part de médecins généralistes au cours de la formation médicale continue. "Mais alors si je suis malade, j'ai droit à un traitement !", me confie un jour une patiente atopique de longue date et pharmacienne. "Comment s'est passée votre hospitalisation ? J'ai été considéré comme un malade..."

Intégrer le symptôme "grattage" dans le cadre d'une "maladie" prend du temps... Ce retard est très délétère en termes de souffrance physique bien sûr, mais aussi en termes de souffrance morale car le patient se sent dénigré et incompris. Ce retard est favorisé par une attitude consumériste exprimée par un "Débarrassez-moi de ce truc-là !" et par la facilité d'accès aux informations véhiculées sur internet. Celles-ci sont de deux ordres : soit du scientifique bien fait mais qui ne répond pas aux questions que se pose le patient, soit de l'émotionnel, reflet de toutes les frustrations face à une maladie mal comprise, qui va accentuer la confusion.

Retrouvez **EN DIFFÉRÉ**
la webconférence organisée par
Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie

Les psoriasis discordants

Cette retransmission est accessible sur le site :
<https://pso1.realites-dermatologiques.com>



Pr Thierry PASSERON



Dr Mathilde KEMULA



Dr Edouard BEGON

- **Scores d'évaluation du psoriasis: intérêts et limites**
Thierry PASSERON
- **Au-delà des scores, le patient psoriasique dans la "vraie vie"**
Mathilde KEMULA
- **Le psoriasis discordant: comment faire en pratique et quelle prise en charge?**
Edouard BEGON
- **Débats interactifs**



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

Avec le soutien institutionnel du laboratoire



Revue générale

Mais un jour, à force de recherches et d'expériences, certains patients inversent l'injonction en question du style : "Ça me concerne en quoi ce problème ?" Ce changement devrait être incité par les soignants, mais encore faudrait-il qu'ils soient persuadés que la dermatite atopique est une maladie ! Pourtant, le bénéfice de cette reconnaissance est majeur : elle permet en effet d'atténuer la culpabilité éprouvée par toute cette communauté de patients et facilite l'adhésion au traitement tout en le légitimant.

Le soignant consulté est-il compétent ?

À qui le patient va-t-il s'adresser ? Il a le choix entre l'allergologue, le dermatologue, le médecin de famille dans le circuit de l'allopathie, auxquels il faut ajouter les homéopathes, les acupuncteurs (médecins rattachés aux médecines dites "douces"), sans oublier les non-médecins : psychologues, naturopathes, étioopathes, ostéopathes, passeurs de feu, magnétiseurs... Le problème est majeur car chacun tiendra un discours différent, or l'incohérence de ces discours ("vous êtes fusionnel à votre mère", "c'est le foie", "c'est allergique", "c'est le lait", "la cortisone, surtout pas, vous êtes devenu dépendant...") conduit à les discréditer et à détruire la confiance du patient qui se sentira de plus en plus seul et finira par ne plus croire en rien [2].

Quel est l'impact de la pharmacie ? [3]

La pharmacie est la dernière étape avant le passage à l'acte du patient face à ses crèmes et à ses doutes... Le dernier qui parle occupe donc une place toute particulière. Or, il n'est pas rare que les patients soient confrontés à une moue ou un regard suspicieux, voire qu'ils entendent carrément une phrase énoncée clairement : "Ah bon, tout ça, vous êtes sûr ? Et puis surtout, n'allez pas au

soleil avec la cortisone !" [4]. Si le patient gardait quelques craintes sur l'innocuité du traitement, ses doutes se transforment désormais en certitudes : il ne fera pas le traitement, ou alors juste histoire de se soulager un peu mais pas plus !

Le patient est-il seul dans sa salle de bains ?

Hélas non ! Et c'est là que surgissent les pires obstacles, liés à la culture, à la famille, aux habitudes, aux codes sociétaux. Un exemple parmi d'autres : une jeune femme ne voulait pas diminuer son temps de douche (2 fois 20 minutes par jour) car la première correspondait à la préparation à sa relation à son mari et la seconde à son souci d'enlever les odeurs...

Autre exemple : un père de famille vient m'insulter en consultation car j'avais demandé à son épouse d'enlever la bouteille de soda à table...

À quoi correspondent toutes ces difficultés ?

Elles peuvent schématiquement entrer dans 3 cadres : le pouvoir, le vouloir, le savoir.

1. Le pouvoir

Il correspond à la faisabilité du traitement. Autrement dit par quels moyens, par quelle stratégie le patient a-t-il accès aux soins et en pratique comment fait-il ?

La proximité des soignants est un repère forcément important mais, concernant la dermatite atopique, ce n'est pas le point le plus important. Ce qui compte c'est de savoir si le patient a une réserve de cortisone en crème chez lui ou non, et cette question-là interroge la **qualité de l'ordonnance**. Toute ordonnance qui limite l'accès à la cortisone dans le temps et en quantité – tout en restant dans les normes des bonnes pratiques, bien sûr – est vouée à l'échec. Or, ce type d'ordon-

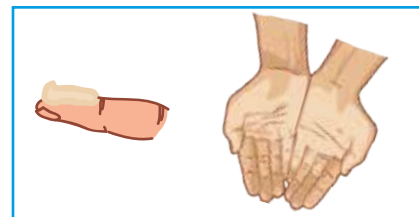


Fig. 1.

nance est le plus fréquent [5]. Il faut donc redéfinir les bonnes pratiques cliniques concernant l'usage de la cortisone en application locale. Il s'agit de l'unité phalange (fig. 1) : une unité phalange est la quantité nécessaire et suffisante pour traiter la surface de deux paumes de mains : plus, c'est inutile, moins, ce ne sera pas efficace. On compte 8 unités pour un membre inférieur, 4 pour un membre supérieur et 2,5 pour le visage et le cou.

Si au bout de 1 mois de traitement, la quantité de cortisone appliquée n'a pas diminué du fait de la persistance de plaques de même surface, c'est qu'il faut revoir l'ensemble du traitement. Par conséquent, la notion prioritaire en termes de stratégie est le rendez-vous de contrôle : un patient vu pour une poussée doit avoir un rendez-vous de contrôle 1 mois plus tard, et ce même si le dermatologue n'a pas de place...

La deuxième notion concernant la faisabilité est la suivante : il est essentiel de comprendre ce que fait réellement le patient une fois de retour chez lui. Pour cela, il faut lui demander de nous "faire vivre" sa routine de soins dans sa salle de bains. On sait que le discours du patient devient authentique dès lors que celui-ci s'énonce au présent et commence ses phrases par "je". On comprend alors souvent à quel point des mots simples peuvent être interprétés de façon très différente : par exemple, le mot "toilette" peut se limiter au lavabo quand le mot "douche" correspond à ce qui se passe sous la douche. On découvre à cette occasion que le patient utilise des produits d'hygiène différents qu'il n'évoquait pas jusque-là. Interrogez-le sur les produits qu'il utilise pour sa dermatite atopique,

il vous les indiquera, mais demandez-lui s'il n'en a pas pour autre chose (acné, gommages...) et vous vous apercevrez qu'il y en a plein d'autres qu'il ne mentionnait pas !

Faire les gestes ensemble au cabinet est aussi très important. Très souvent, à cette occasion, le parent présent ou le patient visualise qu'il n'en met pas assez [6] : par peur de la cortisone, pour économiser des produits qui coûtent cher mais aussi, il faut bien le reconnaître, parce que se crémier tous les soirs n'a rien de glamour. En effet, tant que l'enfant est soigné par ses parents, si ces derniers sont favorables au traitement, celui-ci sera appliqué. Mais avec l'apparition de la pudeur [7] – moment qui devrait être celui où l'enfant s'autonomise pour bien symboliser la séparation des corps – et surtout avec l'accès à la sexualité, la galénique du traitement joue un rôle essentiel du point de vue de l'adhésion thérapeutique. Il ne faut pas hésiter à en parler : *“Et le soir, vous faites comment entre le conjoint et la crème ? Et au lit, ça se passe comment ?”* La sexualité est un sujet difficile à aborder pour les patients atopiques.

2. Le vouloir

Le vouloir correspond à des notions plus inconscientes. S'il est certain que la plupart des patients savent pertinemment qu'il faut appliquer de la cortisone, beaucoup pensent que cela ne sert à rien puisque le problème revient tout le temps. Cette réflexion aborde la notion si complexe de la chronicité [8]. Le fait que 75 % des enfants auront guéri passé 5 ans légitime chez les parents l'idée qu'il vaut mieux ne pas traiter et attendre que cela guérisse tout seul. D'autant plus que bon nombre d'entre eux adhèrent aux idées anciennes que quelque chose de mal ou de toxique doit sortir et qu'il ne faut surtout pas le faire “rentrer”, sous peine de le voir ressortir ensuite sous forme d'asthme [9]. On se trouve dès lors face à un paradoxe effrayant : le souci de ne surtout pas faire

“rentrer” le mal va réellement pérenniser la maladie et la rendre chronique par manque de soins adaptés !

Quand à la corticophobie, elle tire son origine de plusieurs sources, la toute première – bien mise en évidence par l'étude menée par l'équipe de Nantes [10] – étant l'incohérence des médecins entre eux, ce qui corrobore l'idée si répandue que ceux-ci sont incompetents. Cependant, l'illusion entretenue par le patient qu'il ne peut y avoir qu'une seule et unique solution à son problème est pire encore. Cette idée, vraie pour l'eczéma de contact, vient polluer la réflexion menée autour de la dermatite atopique, et ce d'autant plus que la différence entre la DA et l'eczéma de contact, entre l'inflammation et l'allergie n'est pas du tout intégrée.

3. Le savoir

Il correspond à ce que sait le patient de sa maladie. Particulièrement dans le cadre de la dermatite atopique, les patients ne sont pas vierges de tout préjugé et il est impossible de faire changer une idée juste sous prétexte que le médecin aurait donné sa version. Si on cherche à apprendre quelque chose de nouveau à un patient, il faut d'abord lui demander ce qu'il sait, tout en gardant à l'esprit que, le plus souvent, il n'a pas vraiment conscience de ce qu'il sait. Dans le champ du savoir, 5 cases doivent être explorées ensemble [11] :

- les préjugés (*“C'est allergique”*) ;
- les jugements de valeur (*“De toute façon, ce n'est pas grave”*) ;
- le patient ressent de la douleur physique (*“Je ne dors plus tellement ça gratte”*) ;
- le patient exprime de la douleur émotionnelle (*“Je me sens nul”*) ;
- la case la moins remplie est la case scientifique (*“Comment fonctionne votre peau ?”*).

Tous ces espaces sont autant de couches de béton qui structurent le sous-sol du patient, sur lequel il s'est construit pen-

dant tant d'années. Le fait de les mettre en évidence rassure le patient sur la capacité du soignant à le comprendre.

■ Pourquoi tant de difficultés ?

La peau n'est pas un organe comme les autres. Elle est conditionnée par le regard que la société porte sur elle et l'interprétation qui en est faite (fig. 2).

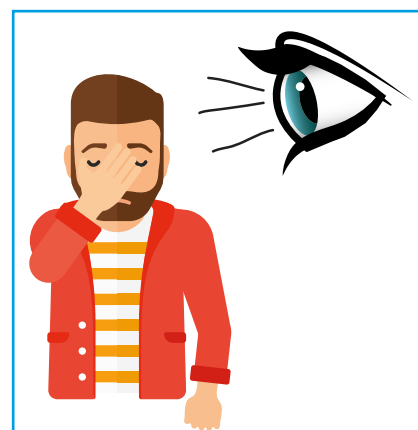


Fig. 2.

La peau fait se côtoyer Eros et Thanatos : Eros symbolisé par la caresse de la peau douce, Thanatos par le dégoût de la peau abîmée. Le patient atopique est soumis à un regard très négatif dès son plus jeune âge. Il est également soumis à une lecture linéaire des causes et des effets : si le stress déclenche la dermatite atopique, c'est que ça se passe dans la tête. Trois dictatures mentales dominent ainsi la réflexion : *“c'est dans la tête”, “c'est allergique”* et *“la cortisone, c'est dangereux !”* L'application d'un médicament directement sur la peau a plus d'impact dans l'imaginaire du patient que le fait de l'avaler sous forme de comprimé. N'est-il pas paradoxal que le patient atteint d'urticaire chronique abuse des corticoïdes oraux alors que le patient atopique n'ose pas appliquer le dermocorticoïde ? La confusion concernant les effets secondaires de la cortisone par voie orale et par voie locale est habituelle, même chez les soignants et leurs étudiants...

I Revues générales

Du côté des soignants, médecins et pharmaciens confondus, le manque de formation est flagrant, avec juste une douzaine d'heures accordées à toute la dermatologie pendant la totalité de leurs études. Le déni de la gravité de la maladie, partagé par tant de familles et de soignants, est le reflet du manque de considération de la souffrance physique et morale des patients, alors que toutes les études prouvent que la dégradation de leur qualité de vie est épouvantable [12]. Peu à peu, le patient se croit coupable et incapable (d'arrêter de se gratter, de trouver un traitement, de traiter sa tête...).

■ Comment faire ?

Il est important de garder à l'esprit ces 3 concepts majeurs :

- le patient a toujours raison même quand il a tort, car ce sont ses raisons [13] ;
- apprendre est une réponse à une question [11] ;
- le patient n'abandonnera ses préjugés que si certaines conditions sont remplies (conditions relatives à la notion de sécurité).

Le patient atopique a besoin de sécurité. Créer cette sécurité revient à donner du sens à la maladie dans l'histoire du patient et à fournir à ce dernier des explications rationnelles et accessibles. Dans la pratique, cela correspond à lui offrir du temps et de la pédagogie.

Tout cela nous conduit à parler des obstacles liés aux médecins eux-mêmes dans la mesure où ils ne disposent pas du premier (le temps) et ne sont pas formés à la deuxième (la pédagogie), et quand bien même ils le seraient, aucune cotation ne viendrait les gratifier de leur investissement...

1. Le patient a toujours raison même quand il a tort (car ce sont ses raisons)

Dire à un patient qu'il a tort ne sert à rien, cela risque même d'être contre-productif. Il est au contraire intéressant de lui

demander pourquoi il adhère à une telle idée (*"l'eczéma, c'est dans la tête"*, par exemple). C'est en outre l'occasion de lui faire raconter quelque chose de son parcours qui a pris sens pour lui. On peut ensuite lui demander s'il a expérimenté cette idée, car une idée devient d'autant plus crédible qu'elle passe par le filtre de l'expérimentation. Si le patient vous dit qu'il va mieux depuis qu'il a entrepris une psychothérapie, c'est forcément sa vérité. Pour autant, s'il est en face de vous, c'est qu'il a toujours de la dermatite atopique et qu'il y a une autre voie à explorer pour l'aider (les soins locaux, les microbiotes intestinal et cutané, la place de l'alimentation dans la qualité de la sueur...). Le valoriser dans sa démarche de chercheur est une marque de confiance qui lui est accordée, or la confiance est un gage d'engagement dans la relation et dans le traitement.

2. Apprendre est une réponse à une question

Pour pouvoir intégrer une idée nouvelle, (voire contradictoire, ce qui arrive souvent dans le cadre de la dermatite atopique), il est intéressant de partir de la question qui fait polémique justement pour aboutir à une autre beaucoup plus neutre à laquelle généralement les forums, les préjugés n'ont pas déjà opposé de réponses toutes faites.

Donc, partons de *"que savez vous de la DA ?"*. Réponse du patient : *"C'est le stress"*. D'accord, pas de problème. *"Mais alors comment pourriez-vous interpréter le fait que les bébés à risque font 2 fois moins de DA quand ils sont hydratés dès leur premier jour de vie ?"* [14]. À ce moment précis, le patient commence à écouter attentivement car c'est un discours qu'il n'a encore jamais entendu. En tant que soignant, vous êtes alors dans ce que les pédagogues appellent une *"rupture cognitive"*, c'est-à-dire que votre enchaînement amène le patient à une *"rupture de réponse"* qui va aiguïser sa curiosité et son attention.

3. Le patient ne quittera ses préjugés que s'il se sent en sécurité

La notion d'insécurité du patient atopique démarre alors qu'il est tout petit par le biais de la peau elle-même. En effet, il n'est pas anodin de se poser la question de la place du toucher émotionnel quand la peau brûle ou gratte dès les premiers jours de la vie. Le premier besoin d'un bébé est de se sentir en sécurité. La peau participe à cette construction intérieure par l'intermédiaire du toucher émotionnel [15], une fonction de la peau récemment découverte.

La dermatite atopique est la première maladie du bébé dans sa précocité et sa fréquence ; elle inquiète les parents qui n'ont pas à leur disposition de quoi être rassurés. Quand on leur demande *"Que vous a dit mon confrère ?"*, leur réponse est invariablement *"Il m'a donné de la cortisone"*. Ce dialogue de sourds montre bien que l'attente des parents se situe ailleurs : ils veulent comprendre ce qui se passe, s'ils sont coupables de quelque chose, pourquoi et surtout comment faire. Quand ces réponses leur sont apportées, leur niveau d'anxiété diminue aussitôt pour le plus grand bénéfice de toute la famille. Si la réponse se limite à *"Votre enfant a la peau sèche et il faut l'hydrater"*, ils seront déçus.

4. Il faut donner du sens à la maladie

Voici l'histoire d'un couple venu en consultation pour les plaques de son bébé de 9 mois :

"Depuis quand votre enfant a-t-il des plaques ?"

– Depuis l'âge de 5 mois.

– Que s'est-il passé il y a 4 mois ?

– Nous sommes arrivés dans la région.

– Vous arriviez d'où ?

– D'Arles.

– Qu'avez-vous remarqué comme changement entre Arles et la Savoie ?

– L'eau est beaucoup plus dure !

– Ça, c'est sûr ! Et votre peau à vous, comment va-t-elle ?

– Ah oui, c’est vrai, elle est beaucoup plus sèche!”

Voilà 4 mois que ces parents culpabilisaient d’être partis, en particulier la maman, psychologue. Le simple fait d’avoir replacé le problème de leur enfant dans leur contexte de vie a permis de tout dédramatiser, de les rassurer, de prodiguer les soins en toute confiance, les parents n’étant plus soumis au diktat qui veut que ce soit “dans la tête” ! Donner du sens à la maladie ne correspond pas obligatoirement au fait d’avoir une écoute psychanalytique, cela revient à identifier et expliquer le facteur déclencheur de la crise.

5. Donner des explications rationnelles accessibles au patient

Après avoir identifié le facteur déclenchant, il est temps de passer aux explications rationnelles et accessibles. Le terme “rationnelles” s’applique aux notions physiologiques et scientifiques, et le terme “accessibles” signifie que les explications ne doivent pas être données en langage scientifique mais dans un langage adapté. Pour fournir des explications claires, il faut avoir à l’esprit qu’il existe chez l’être humain 3 voies de communication : visuelle, auditive et kinesthésique. La très bonne émission “*C’est pas sorcier*” était toujours basée sur ce constat et s’adressait régulièrement aux trois axes de compréhension. À nous d’en faire autant ! Ainsi, les visuels auront besoin d’un schéma pour saisir la façon dont fonctionne la peau, les auditifs vous écouteront et les kinesthésiques auront besoin de toucher pour comprendre (du papier film alimentaire et une éponge, par exemple, pour expliquer la porosité de la peau atopique).

6. Il est nécessaire de disposer de temps et d’outils pédagogiques

Le temps est une notion fondamentale, la clé de voûte de la confiance qui va s’installer dans la relation médecin-malade. Pour ma part, je garde des rendez-vous

de 30 minutes pour les atopiques, je leur propose de les voir une fois par mois jusqu’à ce qu’ils aillent bien, puis une fois par trimestre pour les aider à intégrer les notions, voir comment ils se les approprient et comment ils s’adaptent aux événements intercurrents. L’ensemble dure environ 2 ans pour un adulte, pour un enfant, cela va beaucoup plus vite.

7. Les outils pédagogiques

Ils sont indispensables pour amener un nouveau discours. Pour ma part, je commence toujours par cette question : “*La peau sèche, c’est quoi ?*” Réponse : un manque d’eau.

Je dessine alors 2 verres d’eau, dont l’un est recouvert d’huile, et je pose la question suivante : “*À votre avis, que va-t-il se passer pour chacun des verres ?*” C’est le patient qui trouve la réponse : le verre qui ne contient pas d’huile va laisser l’eau s’évaporer (**fig. 3**). Donc, la peau atopique manque d’eau parce qu’elle manque de gras. En règle générale, à cet instant, le regard du patient s’illumine car il commence à comprendre comment fonctionne sa peau...

Voici une autre mise en scène que j’utilise volontiers avec les patients : “Il y a le feu chez vous, que faites-vous ?

POINTS FORTS

- Les obstacles aux traitements sont la source de la mauvaise observance.
- Le patient perd confiance devant l’incohérence des propos des soignants (médecin, pharmacien, psychologue, sage-femme, puéricultrice...).
- Il vit dans l’illusion qu’il n’existe qu’une seule solution.
- Les soignants ne sont pas formés à l’attitude éducationnelle.
- Les dermatologues ont besoin de temps, de formation pédagogique et d’une rétribution adaptée.



Fig. 3.

– J’appelle les pompiers !
 – Ok. Ça recommence 15 jours plus tard, que faites vous ?
 – Je rappelle les pompiers...
 – Très bien, mais 15 jours plus tard, ça redémarre : que faites vous ?”

N’oubliez pas qu’apprendre est une réponse à une question, donc c’est à vous de répéter la question jusqu’à ce que le patient découvre la réponse ! Au fur et à mesure que le dialogue se répète, le patient finit de lui-même par dire : “*Je cherche pourquoi il y a le feu dans mon jardin.*” Génial ! Vous le félicitez d’avoir trouvé la bonne réponse et vous introdui-

Revue générale



Fig. 4.

sez les dessins de l'incendie et de la boîte d'allumettes (fig. 4).

Éteindre l'incendie, c'est bien, trouver la boîte d'allumettes, c'est mieux !

Dans ma pratique, j'ai identifié 5 boîtes d'allumettes :

- la peau sèche ;
- tout ce qui provient de l'air ambiant et passe à travers la peau sèche (les particules émises par les travaux dans le quartier, les saisons polliniques...) ;
- le biotope cutané déséquilibré au profit du staphylocoque, aggravé par la sueur, elle-même dépendante de l'alimentation trop sucrée ;
- le biotope intestinal déséquilibré sous l'effet des antibiotiques, de l'alimentation moderne, des gastroentérites et du stress ;
- le stress, thème omniprésent au cours du dialogue, à aborder en dernier car la décharge émotionnelle risque d'être douloureuse. Il s'agit là d'aborder les tensions familiales (jalousie, relation œdipienne...) ou professionnelles (conflits d'éthique...).

La Fondation pour la Dermatite Atopique [16] fournit des outils accessibles aux médecins sur demande, mais le meilleur outil pédagogique sera celui que vous créerez vous-même en fonction de votre expérience.

Il est également intéressant d'utiliser les smartphones, et ce pour deux raisons :

- enregistrer la consultation permet au parent présent de faire écouter la conversation et les consignes au parent absent ; cela dédouane le parent présent de ce qui

est dit et le parent absent se sent à égalité dans la prise en charge de l'enfant ;
– il existe sur YouTube un film intitulé *Technique de l'habillage pour les cas de dermatite atopique* [17] d'une durée très courte que je regarde souvent avec les patients pendant le temps de la consultation. Ce film, édité par le service du professeur Jean-François Nicolas à Lyon, montre la quantité de crème à appliquer pour traiter les crises majeures et la façon d'envelopper la peau dans les habillages grâce aux jerseys tubulaires de la marque *Tubifast*®. Il est extrêmement efficace, tant sur le plan du soulagement immédiat que du point de vue pédagogique.

Conclusion

Le parcours du patient atopique peut se comparer à une course de 110 mètres haies. Le passage de la ligne d'arrivée correspond ainsi à la mise en œuvre du traitement. Avant, ce sont autant d'obstacles qui ont fait trébucher le patient et lui ont fait perdre confiance dans le monde des soignants, dans le traitement et en lui-même. Le refus de la cortisone ne reflète pas seulement la peur de l'utiliser [18], c'est aussi le fer de lance d'une revendication : celle d'une prise en charge plus globale, qui tienne compte des difficultés traversées et s'efforce de leur donner du sens. Cette prise en charge est possible via l'attitude éducative, déclinaison en libéral de la pratique hospitalière. Mais il faudrait pour cela que le dermatologue dispose de temps, qu'il soit formé à cette pédagogie et qu'il bénéficie d'une rétribution adaptée...

BIBLIOGRAPHIE

1. SAVE-PÉDEBOS J, BOBET R, MOREL P. Fonctionnement psychoaffectif d'adultes atteints de dermatite atopique. *Pratiques psychologiques*, 2013;19:29-39.
2. CONSOLI SG. Réflexions sur la non-observance. *Ann Dermatol Vénereol*, 2012;139:S1-S32.
3. LAUNAY F, STALDER JF, DERBRÉ S. Prise en charge officinale de l'eczéma atopique. *Actualités Pharmaceutiques*, 2014;534:4-11.

4. RAFFIN D, GIRAudeau B, SAMIMI M *et al.* Corticophobie des pharmaciens dans l'eczéma atopique de l'enfant : une étude française nationale. *Ann Dermatol Vénereol*, 2015;142:S488-S489.
5. MISERY L. Le rôle du dermatologue dans l'adhésion au traitement. *Ann Dermatol Vénereol*, 2012;139:S1-S32.
6. AUBERT H, STALDER JF, SEGARD C *et al.* L'eczéma atopique vu par les mamans : enquête nationale. Parcours de soin-comportement des familles face aux traitements. *Ann Dermatol Vénereol*, 2012;139:B118-B119.
7. BOURREL BOUTTAZ M, BERARD F. Pudeur et soins locaux dans la dermatite atopique. Poster présenté au congrès de la SETE, 2016 (Genève).
8. MORREN MA, BRUWIERE I, LEMMENS M. Manque d'observance thérapeutique à la corticothérapie topique : causes et solutions possibles. *Journal de pharmacie de Belgique*, 2013;1:20-27.
9. WALLACH D. Histoire du non-traitement de l'eczéma atopique. *Ann Dermatol Vénereol*, 2011;138:A1-A342.
10. BARBAROT S. Éducation thérapeutique du patient dans l'eczéma atopique : où en est-on ? *Ann Dermatol Vénereol*, 2017;144:645-648.
11. GOLAY A, LAGGER G, GIORDAN A. Comment motiver le patient à changer ? *Maloine*, 2009.
12. EZZEDINE K, REGUIAI Z, TAÏEB C *et al.* Qualité de vie et fardeau de la dermatite atopique : une étude française. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 2017; S136.
13. AUBERT H, BARBAROT S. Non-adhésion et corticothérapie. *Ann Dermatol Vénereol*, 2012;139:S7-S12.
14. SIMPSON EL, BERRY TM, BROWN PA *et al.* A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2010;63:587-593.
15. CHAPMAN E. Un nouveau sens : le toucher émotionnel. M/S : *Médecine sciences*, 2003;19:1180.
16. Fondation pour la Dermatite Atopique : onglets documents à disposition des professionnels (jeu des 7 familles, jeu de l'oie, manga, BD...).
17. Technique de l'habillage dans les cas de dermatite atopique (sur YouTube).
18. Histoire de la corticophobie par Daniel Wallach.

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec le laboratoire sanofi-aventis.

■ Revues générales

Actualités sur la prise en charge des lymphomes cutanés primitifs

RÉSUMÉ : La compréhension, le diagnostic et la prise en charge des lymphomes cutanés primitifs ont beaucoup progressé au cours des dernières années, avant tout pour les lymphomes cutanés T épidermotropes (LCTE, mycosis fongoïde [MF] et syndrome de Sézary [SS]). Les théories physiopathologiques se sont affinées de même que les méthodes diagnostiques, permettant une identification plus précoce. Des formes anatomocliniques toujours plus nombreuses et toujours plus trompeuses sont régulièrement décrites. Les scores pronostiques permettent de mieux anticiper l'évolution de la maladie et de proposer un traitement plus adapté. L'actualité thérapeutique est dominée par l'apparition de nouvelles possibilités locales mais aussi par la mise à disposition de nouveaux traitements plus "ciblés", suivant en cela l'évolution générale de l'oncodermatologie.



O. DEREURE

Service de Dermatologie et Inserm U1058, Université de MONTPELLIER.

La prise en charge des lymphomes cutanés primitifs a connu un certain nombre de bouleversements au cours des dernières années, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique, tandis que la description de formes cliniques inhabituelles souvent très trompeuses progresse régulièrement. Cette évolution rapide concerne avant tout les lymphomes cutanés T épidermotropes (LCTE, mycosis fongoïde [MF] et syndrome de Sézary [SS]) mais les autres catégories ont également suivi la même évolution quoique manifestement de façon moins spectaculaire.

internationale a montré un surrisque significatif en cas d'IMC > 30 kg/m², de tabagisme pendant plus de 40 ans, d'antécédent d'eczéma, de contexte familial de myélome et dans certaines professions (peintres, charpentiers, travailleurs du bois et agriculteurs ayant une activité dominante liée aux végétaux). En revanche, le risque était réduit en cas d'activité physique de loisirs même modérée. Cela confirme certains soupçons issus de l'expérience clinique quotidienne, notamment en ce qui concerne l'exposition professionnelle. La responsabilité de l'hydrochlorothiazide a également été récemment évoquée.

■ Épidémiologie et facteurs de risque

L'incidence des LCTE semble augmenter progressivement avec le temps et atteint actuellement 6,4 nouveaux cas/an/million aux États-Unis, les taux d'incidence les plus élevés étant rapportés chez les hommes et les Afro-Américains. En ce qui concerne les facteurs de risque, une étude

■ Classification

La classification des lymphomes cutanés primitifs évolue très régulièrement, parallèlement à celle des lymphomes en général, et la classification internationale la plus récente (2016) identifie désormais clairement un certain nombre d'entités qui n'apparaissaient pas (ou

Revue générale

● Specific entities of mature B-cell neoplasms

Primary cutaneous follicle centre lymphoma
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type

● Specific or provisional entities of mature T- and NK-cell neoplasms

Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disease
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Mycosis fungoides variants
Pilotropic mycosis fungoides
Granulomatous slack skin
Localized pagetoid reticulosis
Sezary syndrome
Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
Primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic lymphoma (provisional)
Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma (provisional)
Primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder (provisional)
Epstein-Barr virus (EBV) positive mucocutaneous ulcer (provisional)

● Other lymphomas with frequent primary cutaneous involvement

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Intravascular large B-cell lymphoma
Adult T-cell leukaemia/lymphoma
Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type

Tableau 1 : Classification OMS des lymphomes cutanés primitifs actualisée en 2016.

uniquement sous une forme provisoire) sur la version précédente, notamment les lymphomes CD4+ pléomorphes à petites et moyennes cellules de type T *Helper* folliculaires (THF), les lymphoproliférations cutanées acrales indolentes CD8+ ou encore les lymphomes sous-cutanés à type de panniculite (**tableau 1**) [1].

■ Méthodes diagnostiques

La mise en évidence de nouveaux marqueurs membranaires assez spécifiques des cellules de Sézary représente un vrai progrès, car elle permet de s'affranchir au moins en partie de leur identification visuelle parfois délicate. Elle permet également une quantification plus objective. Le marqueur le plus intéressant est probablement le CD158k, utilisable en immunohistochimie et en cytométrie de flux, mais d'autres marqueurs ont été identifiés tels T-plastine, NKp46 et

Twist [2]. CD158k représente aussi une cible thérapeutique séduisante pour une biothérapie ciblée.

L'utilisation en routine des méthodes de biologie moléculaire est désormais acquise dans les centres experts selon des techniques bien rodées et les résultats interviennent de façon souvent décisive dans le diagnostic final, en particulier dans le MF où le diagnostic histologique peut rester assez longtemps hésitant. La confrontation anatomoclinique, si importante dans le diagnostic de ces entités, devient ainsi au mieux une confrontation anatomo-clinico-moléculaire, ce qui permet un diagnostic et donc un traitement plus précoces et plus spécifiques.

L'intérêt de la cytométrie de flux s'affirme également dans ces entités, dans le SS bien entendu avec identification de la population CD4+CD26-CD158k+

(mais aussi TWIST + et T-plastine +) qui correspond très probablement au clone tumoral circulant, mais aussi dans le MF avec mise en évidence d'une baisse de l'expression de la molécule Fas (CD95) par les lymphocytes CD4+ circulants par rapport aux infiltrats bénins [3].

Enfin, l'intérêt de nouveaux moyens d'investigation morphologique tels que le TEP-scan demande encore à être précisé.

■ Lymphomes cutanés T primitifs

Ils restent encore très largement dominés par les lymphomes cutanés T épidermotropes (LCTE) qui regroupent le MF et ses variants et le SS.

1. Lymphomes cutanés T épidermotropes

● Mécanismes physiopathologiques et actualités anatomocliniques

Les mécanismes physiopathologiques commencent à être identifiés avec mise en évidence de mutations ou de modifications épigénétiques de certains gènes dit "*oncogenes*" impliqués dans la régulation de l'apoptose post-activation antigénique, dans des voies de signalétique importantes dépendantes de NF-KB, de STAT3 ou encore de JAK ou de gènes suppresseurs de tumeurs [4]. L'implication de virus, notamment de rétrovirus exogènes, reste pour l'instant très floue mais une surexpression de certaines séquences rétrovirales endogènes a été identifiée dans une étude récente, pouvant aboutir à l'expression de protéines rétrovirales d'enveloppes susceptibles de jouer le rôle de stimulateurs antigéniques permanents [5].

L'actualité clinique est plutôt dominée dans les formes histologiques "classiques" (c'est-à-dire interfolliculaires) par la description de nouvelles formes cliniques de MF, parfois très trompeuses, en particulier hypopigmentées notamment chez les enfants (de phénotype

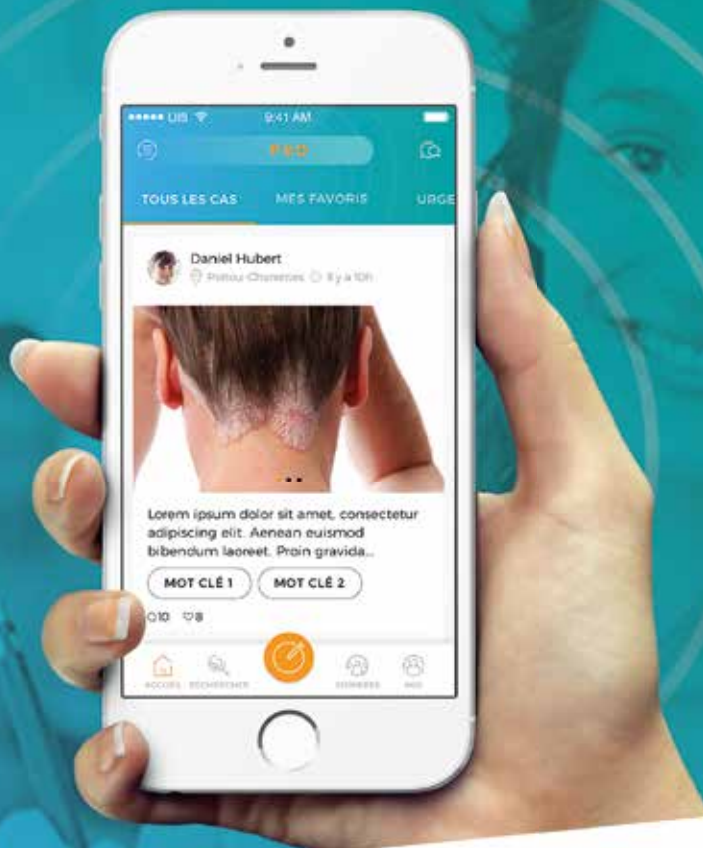


Une application de partage
de cas collaboratifs

✓ **Facile d'utilisation**

🔒 **Sécurisée**

➔ **Gratuite**



**Pour améliorer les connaissances
et la pratique**

Avec une communauté de dermatologues
spécialisés dans les dermatoses
inflammatoires chroniques.

✍ **Partagez**

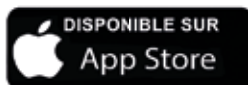
💬 **Commentez un cas clinique**

✉ **Correspondez grâce
à la messagerie sécurisée**

👥 **Créez votre groupe privé
avec vos correspondants**

**Possibilité de soumettre votre cas à un dermatologue-conseil
et obtenir une réponse en moins de 24h.**

Pour télécharger
l'application :



www.resoconnex.com

Développée en toute indépendance par une communauté de dermatologues spécialisés : RESO

Revue générale



Fig. 1 : Mycosis fongoïde réticulé

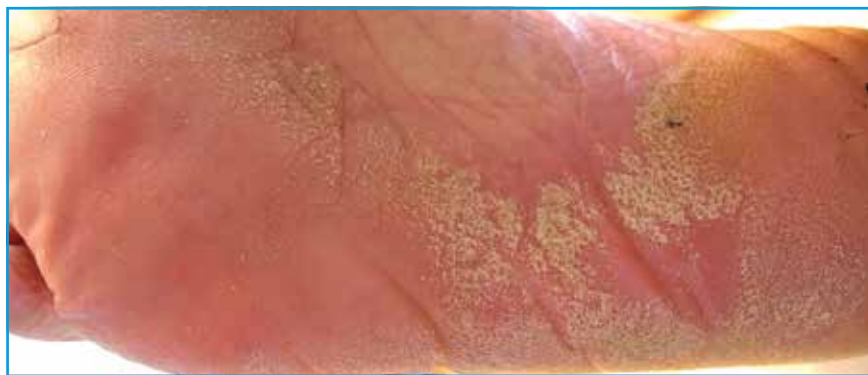


Fig. 2 : Mycosis fongoïde psoriasiforme palmoplantaire.

plutôt CD8+), bulleuses, ichtyosiformes, réticulées (**fig. 1**), papuleuses, psoriasiformes en particulier palmoplantaires (dangereuses car facilement confondues avec un psoriasis et parfois traitées par biothérapie, ce qui ne fait qu'aggraver la maladie) (**fig. 2**), interstitielles parfois pseudo-morphées, granulomateuses ou lichénoïdes/granulomateuses, télangiectasiques, photosensibles ou encore mimant un pityriasis lichénoïde (parapsoriasis en gouttes aigu). Ainsi, plus que jamais le MF se présente comme le "grand simulateur" du XXI^e siècle.

En ce qui concerne le SS, on peut citer la description de rares formes non érythro-

dermiques pour lesquelles le diagnostic est affirmé par l'atteinte hématologique tout à fait spécifique, en se basant sur les critères biologiques de l'ISCL. La stadification des LCTE reste d'actualité et guide les décisions thérapeutiques.

Les formes annexotropes (pilotropes et à un moindre degré syringotropes) de MF sont désormais bien connues, avec des aspects histologiques purement pilotropes ou combinés, associant à des degrés variables pilotropisme et atteinte interfolliculaire "classique". L'association à une mucinose folliculaire est classique mais inconstante. Un certain nombre de questions restent

toutefois en suspens concernant la fréquence de ces formes pilotropes par rapport aux formes classiques (augmentation régulière réelle du pourcentage de MF pilotropes ou meilleure identification ?), les mécanismes physiologiques (qui sont peut-être différents de ceux des formes classiques) et le pronostic considéré initialement comme peut-être un peu moins favorable que dans les formes classiques à stade égal. Cette dernière notion est en réalité assez floue. Elle repose peut-être sur des études biaisées et a été remise en question par des publications plus récentes basées en particulier sur la cohorte de patients hollandais. Il est possible qu'elle concerne surtout les formes "combinées".

Facteurs et index pronostiques, stadification

Plusieurs publications récentes ont porté sur l'intérêt de l'index pronostique CLIPI (*Cutaneous lymphoma prognosis index*) qui s'applique tant aux lymphomes T que B en fonction des items choisis. Pour MF et SS, les critères utilisés incluent le sexe masculin, l'âge < ou > 60 ans, la présence d'un folliculotropisme et le stade N1/Nx pour les stades précoces (Ia à IIa) et le sexe masculin, l'âge < ou > 60 ans, le stade B1/B2, N2/3 et la présence d'une atteinte viscérale pour les stades avancés (IIb à IVb), ce qui permet de définir 3 groupes pronostiques (risque faible, intermédiaire ou élevé) pour la survie sans progression et/ou la survie globale [6]. Toutefois, ce modèle n'est pas validé par toutes les publications, notamment en ce qui concerne les stades précoces.

Par ailleurs, la présence d'un clone circulant identique au clone cutané, le sexe masculin, un taux élevé de LDH et l'âge plus avancé ont confirmé leur valeur pronostique dans le MF alors que la valeur pronostique indépendante de la transformation histologique en lymphome à grandes cellules (présence d'au moins 25 % de cellules de grande taille) n'est pas systématiquement retenue.

● Actualités thérapeutiques

>>> Traitements locaux

La principale innovation récente en termes de traitement topique est la mise sur le marché de la méchloréthamine ou chlorméthine en gel (à appliquer 1 fois par jour en couche mince sur les zones atteintes), dont le taux de réponse est de l'ordre de 50 % [7]. Sa tolérance locale n'est toutefois pas parfaite avec de fréquentes réactions irritatives et quelques cas d'authentiques eczémas de contact, ce qui conduit à utiliser en parallèle une corticothérapie topique de façon assez systématique.

La photothérapie dynamique en lumière rouge par ALA ou MAL commence à être utilisée dans les MF en plaques avec des résultats intéressants. Elle mérite d'être essayée sur des plaques peu nombreuses, de surface limitée, siégeant notamment sur les zones photo-exposées, par exemple sur des lésions "bastions" résistantes à un traitement systémique efficace par ailleurs [8].

La radiothérapie, ou plutôt l'électronthérapie, continue à être utilisée dans les LCTE et l'actualité est représentée par l'utilisation de doses réduites (10 à 12 Gy vs au moins 30 à 40 Gy classiquement), ce qui limite les effets indésirables et permet de réitérer le traitement en cas de rechute [9]. Le taux de réponse est compris entre 70 et 95 % mais la durée de réponse n'est pas clairement établie. Il est également possible d'utiliser avec succès de très petites doses (de l'ordre de 4 à 6 Gy) pour le traitement ponctuel de lésions tumorales.

>>> Traitements systémiques

Les nouveautés ont été particulièrement nombreuses durant ces dernières années. Elles sont dominées par les anticorps thérapeutiques et de "petites" molécules (notamment de nouveaux antimétabolites, immunomodulateurs et inhibiteurs d'histones déacétylases)

tandis que les données commencent à s'affiner concernant l'allogreffe de cellules souches et la photochimiothérapie extracorporelle. Ces nouveaux moyens thérapeutiques sont avant tout destinés aux formes réfractaires et/ou avancées et interviennent en général en 2^e ligne ou plus dans ces formes.

Cinq anticorps thérapeutiques ont montré un intérêt particulier dans les LCTE :
 – l'alemtuzumab anti-CD52 utilisé depuis plusieurs années par voie IV ou en injections sous-cutanées à faibles doses, cette dernière modalité permettant d'obtenir de bons résultats, parfois prolongés, dans des formes multitraitées ;
 – l'anticorps anti-CD30 brentuximab (IgG1) couplé à un poison du fuseau, le monométhyl auristatin E ou vedotin utilisé par voie IV, avec un taux de réponse compris entre 50 et 70 % et une survie sans progression pouvant atteindre 16 mois même chez des patients lourdement prétraités [10]. L'expression de CD30 à la surface des cellules cibles n'est pas forcément indispensable à l'activité clinique ; son efficacité est souvent limitée dans le temps et il sera probablement utilisé pour obtenir une rémission précoce avant un traitement de maintenance ou une allogreffe ;
 – l'anticorps anti-CCR4 (*CC chemokine receptor 4*) mogamulizumab, qui cible une molécule membranaire des lymphocytes tumoraux avec un taux de réponse d'environ 29 à 37 % dans les MF, de 47 % dans les SS sur les lésions cutanées et de 95 % sur la composante hématologique dont plus de 50 % de réponse complète [11] ;
 – le zanolimumab, anti-CD4 humanisé (Humax-CD4), a fait l'objet de 2 études de phase II qui ont montré un effet-dose et un taux de réponse de plus de 50 % avec la dose maximale pour une durée médiane de réponse parfois importante ;
 – l'anticorps IPH4102 anti-CD158k, en cours d'essai mais dont les premiers résultats semblent prometteurs.

L'actualité des chimiothérapies dans les LCTE est dominée par 2 molécules : le

pralatrexate et la forodésine, respectivement inhibiteur des folates (utilisé en IV) et analogue de la synthèse des purines, avec des résultats intéressants pour le premier [12] mais plus décevants pour le second, quoique probablement là encore dose-dépendants.

Les inhibiteurs d'histones déacétylases agissent sur des enzymes qui interviennent dans la régulation épigénétique en modifiant le profil d'acétylation et donc le profil de transcription d'un certain nombre de gènes cibles impliqués en particulier dans l'apoptose et la prolifération lymphocytaire. Plusieurs molécules ont été développées, notamment le vorinostat (qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis), le bélinostat, le panobinostat, le quisinostat, le resminostat et la romidepsine. Cette dernière molécule est utilisable en IV et a été évaluée dans 2 essais de phase II chez des patients essentiellement atteints de MF et SS réfractaires et prétraités, avec des taux de réponse d'environ 35 %, dont 6 à 7 % de réponse complète et une durée médiane de réponse de l'ordre de 15 mois [13]. L'effet antiprurigineux est particulièrement net même quand une réponse objective n'est pas obtenue. Le vorinostat par voie orale a montré, dans les études initiales menées chez des patients atteints de formes avancées et/ou réfractaires de MF et de SS, un taux de réponse de l'ordre de 25 à 30 % en particulier sur les symptômes gênants tels, là encore, le prurit mais avec très peu de réponses complètes et une survie sans progression relativement brève [14]. D'autres essais plus récents ont toutefois été plus encourageants avec des réponses durables de plus de 2 ans dans un certain nombre de cas. Les effets indésirables sont en général légers à modérés, dominés par la fatigue et les troubles gastro-intestinaux, ainsi que par un surrisque thromboembolique. Les données sont pour l'instant plus fragmentaires pour le bélinostat IV, le quisinostat et le panobinostat par voie orale [15]. La tendance est actuellement

Revue générale

à utiliser ces molécules soit plus tôt dans l'évolution de la maladie afin d'obtenir de meilleures réponses, soit comme traitement de maintenance dans les formes avancées mises auparavant en rémission par un autre traitement systémique.

La photochimiothérapie extracorporelle a fait l'objet de nombreuses publications portant pratiquement toutes sur des séries rétrospectives et qui confirment globalement son intérêt dans les formes érythrodermiques (MF érythrodermique et SS), en particulier sur le contrôle du prurit, le plus souvent en association avec un traitement systémique (interféron, méthotrexate, bexarotène, etc.), avec un taux de réponse de l'ordre de 60 à 70 %. Toutefois, des zones d'incertitude demeurent quant aux associations les plus efficaces, au mode d'action et aux facteurs prédictifs d'efficacité, surtout en ce qui concerne la présence et l'importance d'un contingent leucémique.

L'avenir des traitements systémiques se situe peut-être, comme pour d'autres affections néoplasiques, dans l'immunothérapie avec de nouvelles molécules (ou de nouvelles indications de molécules déjà connues) qui s'ajoutent à des stratégies plus anciennes approuvées ou non par les autorités réglementaires (interféron α , IL12) : modulateurs de *check-points* immunologiques tels les anti-PD1 (pembrolizumab et nivolumab) et l'anti-CTLA4 ipilimumab, immunomodulateurs tels l'anti-IL4 dupilumab (pour rediriger la réponse immune vers un phénotype TH1 au lieu de TH2) ou le lénalidomide. Des molécules interférant directement avec les voies de signalétique anormales mises en cause dans la physiopathologie des LCTE sont en phase de développement précoce (inhibiteurs du protéasome dans une stratégie d'inhibition de NF-KB [bortézomib] ou inhibiteurs de STAT3).

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a définitivement démontré sa supériorité par rapport à l'autogreffe et une revue récente [16] a fait le point

sur les séries disponibles, toutes rétrospectives. Cette procédure peut permettre des survies prolongées chez un pourcentage appréciable de patients, notamment après un conditionnement réduit, mais au prix d'une morbidité importante tandis que la mortalité non liée à une rechute est loin d'être négligeable. Sélection des patients et "créneau" temporel idéal sont des paramètres majeurs dans le succès ou l'échec de la greffe, qui reste actuellement le seul traitement à vocation curative dans cette catégorie de lymphomes cutanés. Les meilleures indications sont les patients jeunes encore en bon état général avec une maladie à un stade avancé, une charge tumorale limitée et de forts risques d'évolution et donc un mauvais pronostic d'ensemble. Un PHRC a été mis en place récemment en France à la suite d'un recueil de données rétrospectif [17] afin de mieux définir les paramètres pratiques, les profils répondants et le ratio bénéfice/risque.

>>> Recommandations EORTC 2017

Une publication très récente détaille les recommandations actuellement en vigueur dans le *staging* et le traitement des lymphomes cutanés épidermotropes de type MF et SS. Ces recommandations ne doivent pas être confondues avec un véritable algorithme thérapeutique mais font plutôt l'inventaire des moyens utilisables pour un stade donné et pour une ligne donnée de traitement. Établies sous l'égide de l'EORTC, elles détaillent, stade par stade, les indications de 1^{re} et 2^{de} ligne [18] en séparant globalement les formes précoces – pour lesquelles un traitement de type "dermatologique" est recommandé en 1^{re} ligne (topiques, photothérapie voire électrothérapie) – des formes avancées pour lesquelles les réponses aux traitements systémiques sont nettement moins bonnes et surtout moins durables, au prix d'effets secondaires plus lourds. Par ailleurs, les formes pilotropes ont fait très récemment l'objet de propositions de recommandations thérapeutiques par le groupe hollandais.

2. Lymphoproliférations cutanées CD30+

Le spectre anatomoclinique de la papulose lymphomatoïde s'est enrichi de 3 nouvelles sous-classes à côté des formes classiques de type A (riches en grandes cellules proches des cellules de Sternberg CD30+), B (avec cellules de type Sézary) ou C (proches d'un lymphome cutané pur anaplasique à grandes cellules CD30+) :

- le type D (avec lymphocytes cytotoxiques et lésions parfois ulcérées) ;
- le type E (angiocentriques/angiodestructeurs mais sans présence d'EBV contrairement aux lymphomes T/NK de type nasal, constitué de lésions souvent en nombre limité mais de grande taille avec évolution escarrotique centrale) (**fig. 3**) [19] ;
- le type F (atteignant plus spécifiquement les follicules pileux).

Des formes muqueuses en particulier buccales, parfois isolées, ont été récemment rapportées, notamment dans les suites d'une infection virale aiguë à tropisme ORL. Le sous-type anatomoclinique ne peut actuellement être considéré comme un marqueur pronostique fiable de l'évolutivité de la papulose notamment vers un lymphome cutané anaplasique à grandes cellules CD30+ ou un MF, et ce d'autant plus que divers aspects peuvent s'associer sur une même biopsie ou chez un même patient, simultanément ou de façon séquentielle.

Aucune nouveauté thérapeutique n'est vraiment venue bouleverser le traitement des papuloses lymphomatoïdes au cours des dernières années et leur prise



Fig. 3 : Papulose lymphomatoïde de type E.

POINTS FORTS

- Le mycosis fongoïde confirme son statut de “grand simulateur” du XXI^e siècle avec la description de formes anatomocliniques toujours plus trompeuses, notamment psoriasiformes, réticulées, interstitielles, etc. qui peuvent en imposer pour d'autres affections.
- Les lymphomes B cutanés indolents ne sont pas en reste avec la description de formes miliaires pseudo-acnéiques du visage et de formes pseudo-rosacées. Le spectre de la papulose lymphomatoïde s'enrichit également régulièrement de nouvelles formes, notamment angiocentriques.
- Les techniques diagnostiques s'affinent avec l'usage systématique de la biologie moléculaire et la définition de nouveaux marqueurs qui permettent un diagnostic plus précoce et un suivi plus fin.
- La définition de scores pronostiques, tant pour les lymphomes T que B, devrait permettre à l'avenir des décisions thérapeutiques plus rationnelles en anticipant l'évolution à moyen terme, mais il faudra valider leur pertinence dans la “vraie vie”.
- Les avancées thérapeutiques ont été très importantes au cours des dernières années, surtout pour les lymphomes T cutanés épidermotropes avec la mise à disposition de nouveaux traitements “dermatologiques” (notamment le gel de méchloréthamine et l'électronthérapie à faible dose) et surtout systémiques avec l'avènement des traitements ciblés par anticorps monoclonaux et inhibiteurs d'histones déacétylases ainsi que l'utilisation, pour l'instant débutante, des immunothérapies.



Fig. 4: Lymphome CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules de phénotype THF monolésionnel.

en charge reste largement basée sur les dermocorticoïdes, la photothérapie ou le méthotrexate.

L'actualité des lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD30+ cutanés primitifs est plutôt centrée sur le décryptage des mécanismes moléculaires, en particulier la présence dans certains cas de translocations impliquant DUSP22-IRF4 susceptibles d'avoir une spécificité et une sensibilité de 100 % dans cette entité, sur les critères de distinction avec les MF secondairement transformés en lymphomes à grandes cellules CD30+ et sur le risque de développer ultérieurement un lymphome systémique du même type histologique. Le brentuximab vedotin, particulièrement adapté au traitement de cette entité même quand il s'agit d'une forme cutanée, a été récemment évalué

dans cette indication avec des taux de réponse encore plus importants que dans les MF (de l'ordre de 75 % dans l'étude de phase III). Une autre nouveauté est l'utilisation de la vinblastine en monochimiothérapie [20].

Des recommandations internationales concernant tant le diagnostic, la stadification que le traitement de ce groupe de lymphoproliférations ont été publiées en 2011 sous l'égide de l'ISCL [21].

3. Autres lymphomes T cutanés primitifs et nouvelles entités

Au sein de ces affections disparates et de gravité très variable, les actualités sont surtout dominées par la mise en évidence ou la description plus précise de certaines formes anatomocliniques :

- lymphomes cutanés T primitifs avec présence de marqueurs de type T *Helper follicular* (PD1, BCL6, CXCL13, ICOS, CD10 notamment). Ces formes mêlent d'authentiques LCTE avec expression de certains marqueurs tels PD1 et des lymphomes pléomorphes CD4+ à petites et moyennes cellules plus “spécifiques”, monolésionnels (à la limite du pseudolymphome) (**fig. 4**), oligolésionnels ou multilésionnels. Ces derniers sont cliniquement différents des LCTE (lésions papulonodulaires diffuses), probablement plus agressifs et doivent systématiquement faire écarter une localisation cutanée d'un lymphome systémique authentique de type angio-immunoblastique [22];
- lymphomes sous-cutanés CD8+ à type de panniculite, à différencier d'un lupus profond et efficacement traités par méthotrexate et corticothérapie générale;
- lymphoproliférations cutanées CD8+ indolentes, en particulier des extrémités (oreilles initialement mais aussi nez et extrémités des membres), où peut exister une discordance marquée entre l'aspect clinique très indolent, souvent unilésionnel et non ou peu évolutif, et une image histologique parfois plus inquiétante avec infiltrat monotone de cellules T CD8+ TIA+;
- formes longtemps peu ou modérément évolutives (dites “*smoldering*”), quoique souvent récidivantes, de lymphomes cutanés primitifs de phénotype γ/δ marquées notamment par un

Revue générale

épidermotropisme net au contraire des formes habituelles de mauvais pronostic et plutôt caractérisées par un infiltrat purement dermique.

Lymphomes cutanés B primitifs [23]

1. Formes indolentes

L'actualité clinique est dominée par la description de formes atypiques, très trompeuses cliniquement, tant pour les formes centrofolliculaires que des zones marginales, avec des aspects papuleux miliaires pseudo-acnéiques du visage (**fig. 5**), des formes mimant des rhinophymas ou encore des formes en macules également du visage [24].

Sur le plan du diagnostic, des publications récentes ont insisté sur la confusion possible entre des formes centrofolliculaires avec prédominance de grandes cellules et les lymphomes à grandes cellules "de type jambe", pouvant conduire à des traitements inutilement agressifs, ainsi que sur l'existence de formes histologiquement fusiformes trompeuses de lymphome centrofolliculaire. La présence d'une expression importante de *bcl-2*, voire d'une véritable translocation t(14;18), n'est par ailleurs plus considérée aujourd'hui comme spécifique d'une localisation cutanée d'un lymphome folliculaire systémique et peut donc également être identifiée sur



Fig. 5 : Lymphome B cutané centrofolliculaire pseudo-acnéique.

des formes cutanées primitives, sans connotation pronostique particulière par ailleurs [25].

Les stratégies thérapeutiques actuelles sont essentiellement basées sur des méthodes locales – notamment la radiothérapie, y compris à faible dose (4 Gy) – tandis que les indications des traitements systémiques sont nettement plus rares et le plus souvent réservées aux formes diffuses (en particulier le rituximab en monothérapie).

Comme dans les lymphomes T, un score pronostique a été proposé selon la méthode CLIPi. Il est basé sur le taux de LDH, le nombre de lésions (0-2 vs > 2) et la morphologie des lésions (nodules vs autres lésions) mais n'est pas très utilisé en pratique quotidienne [26].

2. Formes agressives ("type jambe")

Cette forme n'a pas connu d'actualité très marquante au cours des dernières années concernant les aspects cliniques, diagnostiques ou histologiques, avec toujours une prédominance de lésions nodulaires d'extension rapide des membres inférieurs. Il faut cependant remarquer la description de formes locorégionales avec atteinte d'un ou plusieurs ganglions régionaux (presque "sentinelles") ou encore de localisations testiculaires. Par ailleurs, le siège des lésions sur les membres inférieurs et la présence d'une ulcération initiale sont désormais considérés comme des facteurs de mauvais pronostic.

Une des principales avancées dans cette forme est la dissection progressive des mécanismes moléculaires en cause avec notamment la mise en évidence récente de mutations récurrentes de *MYD88* à l'instar des lymphomes systémiques de type ABC (*Activated B cells*) dans environ 60 % des cas. Cette découverte, en dehors de l'éclairage physiopathologique et des promesses de thérapie ciblée qu'elle peut apporter, présente un intérêt diagnostique direct dans le diagnostic

différentiel avec un lymphome centrofolliculaire avec prédominance de grandes cellules.

Sur le plan thérapeutique, le groupe français d'étude des lymphomes cutanés a démontré l'intérêt d'associer systématiquement le rituximab à la polychimiothérapie de type CHOP vs CHOP seul, notamment vis-à-vis du taux de rechute, alors que la tolérance n'est pas fondamentalement modifiée et ce schéma doit être préféré en 1^{re} ligne [27]. Le lénalidomide pourrait représenter une solution intéressante en 2^{de} ligne.

BIBLIOGRAPHIE

1. SWERDLOW SH, CAMPO E, PILERI SA *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016;127:2375-2390.
2. HURABIELLE C, MICHEL L, RAM-WOLFF C *et al.* Expression of Sézary Biomarkers in the Blood of Patients with Erythrodermic Mycosis Fungoides. *J Invest Dermatol*, 2016;136:317-320.
3. DU-THANH A, PORTALÈS P, SERRE-COUSINÉ A *et al.* High Expression of Fas/CD95 on CD4+ Circulating T Cells: An Exclusion Criterion in the Diagnosis of Mycosis Fungoides? *Acta Derm Venereol*, 2017;97:834-837.
4. DA SILVA ALMEIDA AC, ABATE F, KHIABANIAN H *et al.* The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sézary syndrome. *Nat Genet*, 2015;47:1465-1470.
5. FAVA P, BERGALLO M, ASTRUA C *et al.* Human Endogenous Retrovirus Expression in Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Dermatology*, 2016; 232:38-43.
6. BENTON EC, CRICHTON S, TALPUR R *et al.* A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Eur J Cancer*, 2013;49:2859-2868.
7. LESSIN SR, DUVIC M, GUITART J *et al.* Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*, 2013;149:25-32.
8. QUÉREUX G, BROCARD A, SAINT-JEAN M *et al.* Photodynamic therapy with

- methyl-aminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: a prospective open study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:890-897.
9. KAMSTRUP MR, GNIADIECKI R, IVERSEN L *et al*. Low-dose (10-Gy) total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphoma: an open clinical study and pooled data analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015;92:138-143.
 10. PRINCE HM, KIM YH, HORWITZ SM. ALCANZA study group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017;390:555-566
 11. DUVIC M, PINTER-BROWN LC, FOSS FM *et al*. Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 2015;125:1883-1889.
 12. WOOD GS, WU J. Methotrexate and Pralatrexate. *Dermatol Clin*, 2015;33:747-755.
 13. MARTINEZ-ESCALAME, KUZEL TM, KAPLAN JB *et al*. Durable Responses With Maintenance Dose-Sparing Regimens of Romidepsin in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *JAMA Oncol*, 2016;2:790-793.
 14. OLSEN EA, KIM YH, KUZEL TM *et al*. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007;25:3109-3115.
 15. DUVIC M, DUMMER R, BECKER J *et al*. Panobinostat activity in both bexarotene-exposed and naive patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Eur J Cancer*, 2013;49:386-394.
 16. VIRMANI P, ZAIN J, ROSEN ST *et al*. Hematopoietic Stem Cell Transplant for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Dermatol Clin*, 2015;33:807-818.
 17. DE MASSON A, BEYLOT-BARRY M, BOUAZIZ JD *et al*. Allogenic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica*, 2014;99:527-534.
 18. TRAUTINGER F, EDER J, ASSAF C *et al*. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*, 2017;77:57-74.
 19. KEMPF W, KAZAKOV DV, SCHÄRER L *et al*. Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a new variant simulating aggressive lymphomas. *Am J Surg Pathol*, 2013;37:1-13.
 20. LALY P, INGEN-HOUSZ-ORO S, BEYLOT-BARRY M *et al*. Efficacy of Vinblastine in Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma. *JAMA Dermatol*, 2015;151:1030-1031.
 21. KEMPF W, PFALTZ K, VERMEER MH *et al*. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*, 2011;118:4024-4035
 22. BUDER K, POPPE LM, BRÖCKER EB *et al*. Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma: diagnostic pitfalls of this new lymphoma subtype. *J Cutan Pathol*, 2013;40:903-908.
 23. WILCOX RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2016;91:1052-1055.
 24. MASSONE C, FINK-PUCHES R, CERRONI L. Atypical clinical presentation of primary and secondary cutaneous follicle center lymphoma (FCL) on the head characterized by macular lesions. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:1000-1006.
 25. SZABLEWSKI V, INGEN-HOUSZ-ORO S, BAIA M *et al*. Primary Cutaneous Follicle Center Lymphomas Expressing BCL2 Protein Frequently Harbor BCL2 Gene Break and May Present 1p36 Deletion: A Study of 20 Cases. *Am J Surg Pathol*, 2016;40:127-136.
 26. MIAN M, MARCHESELLI L, LUMINARI S *et al*. CLIPi: a new prognostic index for indolent cutaneous B cell lymphoma proposed by the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG 11). *Ann Hematol*, 2011;90:401-408.
 27. GRANGE F, JOLY P, BARBE C *et al*. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol*, 2014;150:535-541.

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

I Revues générales

Intérêt du KIR3DL2 pour la prise en charge des lymphomes T cutanés

RÉSUMÉ : KIR3DL2 est un membre de la famille des récepteurs *Natural Killer*. Ce récepteur est exprimé par une minorité de lymphocytes NK et de lymphocytes CD8. Il est également exprimé à la surface des cellules de Sézary et de 80 % des lymphomes T cutanés. Ce biomarqueur est le marqueur diagnostique le plus sensible chez les malades ayant un syndrome de Sézary et peut permettre un diagnostic précoce de lymphomes chez les malades érythrodermiques.

KIR3DL2 est également un marqueur pronostique et une aide précieuse pour le suivi des malades sous traitement. En effet, il permet d'évaluer la maladie résiduelle et de détecter précocement la survenue de rechutes.

IPH4102 est un anticorps monoclonal humanisé qui détruit spécifiquement les lymphocytes T tumoraux. Cette nouvelle biothérapie ciblée, actuellement en cours d'évaluation, est un nouveau traitement prometteur des lymphomes T cutanés.



M. BAGOT

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

KIR3DL2/CD158k, un nouveau marqueur des lymphomes T cutanés

KIR3DL2 est un membre de la famille des récepteurs *Natural Killer*. Ce récepteur est exprimé par une minorité de lymphocytes NK et de lymphocytes CD8. Notre équipe a montré que ce récepteur est exprimé à la surface des cellules de Sézary [1] et que cette expression induit une résistance à l'apoptose des cellules tumorales [2].

Plusieurs études ont confirmé que ce nouveau marqueur permet d'identifier de manière fiable et reproductible les cellules tumorales dans le sang des patients [3-5]. En effet, la population de lymphocytes exprimant KIR3DL2 correspond exactement au clone T tumoral identifié par son réarrangement unique de la chaîne Vbeta du récepteur T pour l'antigène [6].

Les immunomarquages à l'aide d'un anticorps anti-CD158k sont également

très utiles pour identifier les cellules tumorales dans la peau et les ganglions. Ils ont permis de montrer que cette cible est exprimée par d'autres sous-types de lymphomes T cutanés comme les lymphomes T anaplasiques CD30, les lymphomes gamma-delta, les lymphomes NK/T et certains lymphomes HTLV-1 [7, 8]. Les études ont montré que 80 % des lymphomes T cutanés expriment ce marqueur.

KIR3DL2 est le marqueur le plus sensible pour le diagnostic de syndrome de Sézary

Entre octobre 2007 et avril 2016, nous avons analysé les marqueurs diagnostiques de syndrome de Sézary sur une série de 64 malades suivis à l'hôpital Saint-Louis. Cette étude a montré que 87,5 % des malades exprimaient KIR3DL2 dans le sang. Ce marqueur était plus sensible que les marqueurs classiques de Sézary tels que la recherche

POINTS FORTS

- KIR3DL2 est un nouveau marqueur exprimé par 80 % des lymphomes T cutanés.
- KIR3DL2 est le marqueur le plus sensible pour le diagnostic de syndrome de Sézary.
- KIR3DL2 est un facteur pronostique important pour les malades ayant un syndrome de Sézary.
- IPH4102, un anticorps monoclonal dirigé contre KIR3DL2, est une nouvelle immunothérapie ciblée très prometteuse pour le traitement des lymphomes T cutanés.

de cellules de Sézary en cytomorphologie, le rapport CD4/CD8 ou la mesure des pourcentages de lymphocytes CD4+CD7- et CD4+CD26- [9].

Nous avons déjà montré précédemment que l'analyse des lymphocytes du sang exprimant KIR3DL2 pouvait permettre de faire précocement le diagnostic de syndrome de Sézary chez des malades érythrodermiques ayant une recherche de cellules de Sézary dans le sang négative [10]. Il a en outre été démontré que les syndromes de Sézary "invisibles", sans lésions cutanées, expriment KIR3DL2, ce qui peut faciliter le diagnostic [11].

KIR3DL2 est un facteur pronostique important pour les malades ayant un syndrome de Sézary

Sur notre série de 64 malades suivis pour un syndrome de Sézary, nous avons également analysé les facteurs pronostiques en analyse univariée et multivariée.

L'analyse univariée a identifié plusieurs facteurs pronostiques chez ces malades : un taux d'éosinophiles supérieur à 700/mm³, des LDH supérieurs à 450 U/L et un pourcentage de lymphocytes du sang exprimant KIR3DL2 supérieur à 85 % au moment du diagnostic.

En analyse multivariée, seuls le taux d'éosinophiles et le pourcentage de lymphocytes KIR3DL2 gardaient une valeur significative indépendante pour la survie. En effet, les 40 malades ayant un pourcentage de lymphocytes KIR3DL2 inférieur à 85 % avaient une survie de 5,7 ans alors que les 24 malades ayant un pourcentage de lymphocytes KIR3DL2 supérieur à 85 % avaient une survie médiane de 3,2 ans [9].

KIR3DL2 est un biomarqueur très utile pour le suivi des malades sous traitement

Chez les malades ayant un syndrome de Sézary, l'efficacité des traitements est jugée sur l'atteinte cutanée, l'intensité du prurit et l'évaluation du nombre de cellules tumorales dans le sang. Nous avons comparé la recherche de cellules tumorales dans le sang en cytomorphologie et en cytométrie de flux. Chez plusieurs malades, alors que l'état clinique était très amélioré de même que le prurit et que la recherche de cellules de Sézary était négative, on pouvait observer des pourcentages variables de cellules CD4 + KIR3DL2 +, traduisant une efficacité incomplète des traitements. La détection de cette sous-population lymphocytaire pouvait également précéder une rechute clinique. Ces résultats indiquent que KIR3DL2 est un biomar-

queur très sensible pour détecter la maladie résiduelle chez les patients et pour prédire la survenue de rechutes.

IPH4102, un anticorps monoclonal dirigé contre KIR3DL2, est un nouveau traitement prometteur des lymphomes T cutanés

KIR3DL2 est donc un biomarqueur très utile en pratique pour le diagnostic et le suivi des malades ayant un syndrome de Sézary. En raison de son expression limitée aux cellules tumorales, ce marqueur est également une très intéressante cible potentielle pour une nouvelle immunothérapie ciblée des lymphomes T cutanés. Plusieurs anticorps humanisés dirigés contre KIR3DL2 ont été produits et analysés *in vitro* et *in vivo* chez la souris et le singe. L'anticorps sélectionné à la suite de ces études précliniques, IPH4102, induit une déplétion des lymphocytes T tumoraux par un phénomène de cytotoxicité dépendante de l'anticorps (ADCC) et de phagocytose dépendante de l'anticorps (ADPC) [6, 12]. Cette nouvelle immunothérapie ciblée est actuellement testée dans une étude de phase I internationale multicentrique. Dix doses successivement croissantes ont été administrées aux patients. Les résultats montrent une tolérance et une efficacité très prometteuses.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAGOT M, MORETTA A, SIVORI S *et al.* CD4+ cutaneous T-cell lymphoma cells express the p140-killer cell immunoglobulin-like receptor. *Blood*, 2001;97:1388-1391.
2. THONNART N, CAUDRON A, LEGAZ I *et al.* KIR3DL2 is a coinhibitory receptor on Sézary syndrome malignant T cells that promotes resistance to activation-induced cell death. *Blood*, 2014;124:3330-3332.

Revue générale

3. BAHLER DW, HARTUNG L, HILL S *et al.* CD158k/KIR3DL2 is a useful marker for identifying neoplastic T-cells in Sezary syndrome by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*, 2008;74: 156-162.
4. BOUAZIZ JD, REMTOULA N, BENSUSSAN A *et al.* Absolute CD3+CD158k+ lymphocyte count is reliable and more sensitive than cytomorphology to evaluate blood tumour burden in Sezary syndrome. *Br J Dermatol*, 2010;162:123-128.
5. MOINS-TEISSERENC H, DAUBORD M, CLAVE E *et al.* CD158k is a reliable marker for diagnosis of Sezary syndrome and reveals an unprecedented heterogeneity of circulating malignant cells. *J Invest Dermatol*, 2015;135:247-257.
6. MARIE-CARDINE A, VIAUD N, THONNART N *et al.* IPH4102, a humanized KIR3DL2 antibody with potent activity against cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Res*, 2014;74:6060-6070.
7. BATTISTELLA M, JANIN A, JEAN-LOUIS F *et al.* KIR3DL2 (CD158k) is a potential therapeutic target in primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Br J Dermatol*, 2016;175:325-333.
8. BATTISTELLA M, LEBOEUF C, RAM-WOLFF C *et al.* KIR3DL2 expression in cutaneous T-cell lymphomas: expanding the spectrum for KIR3DL2 targeting. *Blood*, 2017;130:2900-2902.
9. HURABIELLE C, THONNART N, RAM-WOLFF C *et al.* Usefulness of KIR3DL2 to Diagnose, Follow-Up, and Manage the Treatment of Patients with Sezary Syndrome. *Clin Cancer Res*, 2017;23:3619-3627.
10. HURABIELLE C, MICHEL L, RAM-WOLFF C *et al.* Expression of Sezary biomarkers in the blood of erythrodermic mycosis fungoides patients. *J Invest Dermatol*, 2016;136:317-320.
11. HENN A, MICHEL L, FITE C *et al.* Sezary syndrome without erythroderma. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:1003-1009.
12. SICARD H, BONNAFOUS C, MOREL A *et al.* A novel targeted immunotherapy for CTCL is on its way: anti-KIR3DL2mAb IPH4102 is potent and safe in non-clinical studies. *Oncoimmunology*, 2015;4:e1022306.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : brevet KIR3DL2, conseil scientifique Innate Pharma.

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

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

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

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

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



Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

Règlement

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

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

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

Peau et lasers

Traitement par laser : raisonner en fonction de l'histologie



T. FUSADE¹, H. CARTIER², B. PUSEL³

¹ Cabinet de Dermatologie, PARIS.

² Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

³ Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENTE.

Les articles portant sur le traitement par laser d'affections cutanées s'enrichissent régulièrement de nouvelles publications. Il arrive cependant que, pour certaines affections, les limites des traitements dits "classiques" nous confrontent à des patients qui soit sont attirés par le côté magique du mot "laser", soit nous sont adressés par leur médecin en désespoir de cause. Le laser constituant un dernier recours, aiguillonnés par ce challenge, nous pouvons alors être tentés de chercher une réponse qui au final est absente ou apparaît incomplète dans nos recherches bibliographiques. Outre une indispensable connaissance de la physique des lasers, notre intérêt pour l'histologie lésionnelle va nous aider dans cette quête de solutions. C'est en comparant les propriétés de nos machines aux caractéristiques histologiques des lésions à traiter que nous pourrions trouver nos angles d'attaque.

Raisonner en termes de profondeur lésionnelle

Selon sa localisation, une lésion est plus ou moins accessible aux matériels à émission photonique (MEP). En se superposant, les couches cutanées constituent autant d'obstacles pour un photon qui, compte tenu de son cheminement de l'extérieur vers l'intérieur, peut interagir avec l'épiderme, le derme ou l'hypoderme. Si l'on prend en compte l'amortissement du faisceau au cours de la traversée de ces différentes couches, il apparaît que plus la lésion visée est profonde, plus la quantité d'énergie délivrée nécessaire à sa destruction doit être importante et, corollaire, plus le MEP émetteur doit être suffisamment puissant pour pouvoir la fournir.

En fait, l'apport d'énergie peut se faire de deux façons :

- en utilisant un laser qui permette, par destruction tissulaire non spécifique, de supprimer les couches cutanées s'interposant entre la cible et la surface en la rendant ainsi directement accessible : c'est la méthode la plus simple mais elle a pour inconvénient l'absence de spécificité et donc un risque plus important de cicatrice ;

- en utilisant une longueur d'onde qui n'interagit que peu ou pas avec les premières couches cutanées traversées pour mieux être absorbée par la lésion visée tout en ayant suffisamment de potentiel de pénétration en profondeur. Notre réflexion s'inscrit alors dans le choix de cette longueur d'onde qui doit pouvoir interagir avec un composant tissulaire de la lésion que l'on ne retrouvera pas dans la peau adjacente. C'est notre deuxième angle d'attaque.

Raisonner en termes de chromophore

Atteindre notre cible sans léser la peau sus-jacente nous oblige à raisonner en termes d'absorption différenciée entre cette cible profonde et les structures normales situées tout autour et que l'on veut préserver.

Ainsi, une lésion à forte densité vasculaire située dans le derme moyen aura une capacité d'absorption plus importante que le tissu dermique normal périphérique, moins riche en vaisseaux, et surtout que l'épiderme sus-jacent qui n'en contient pas. C'est l'exemple classique de l'angiome plan constitué de lumières vasculaires contenant de l'oxyhémoglobine en grande quantité interagissant avec des longueurs d'onde absorbées par ce chromophore (532 nm avec le Yag:KTP et 585, 590 et 595 nm avec le laser à colorant pulsé).

Une autre solution consiste à apporter à la lésion un chromophore exogène, soit directement, soit *via* l'un de ses précurseurs ayant une affinité accrue pour la cible que l'on souhaite détruire. Une illumination par un MEP émettant une longueur d'onde spécifique interagissant de façon connue avec ce chromophore exogène va ainsi conduire à la destruction de cette lésion. Actuellement, ce principe est utilisé dans la photothérapie dynamique qui est une autre façon élégante d'utiliser le concept d'absorption différenciée. Gageons que le développement de nouveaux chromophores exogènes dans le futur élargira le champ de son utilisation.

Comme nous venons de le montrer, tant qu'un chromophore est présent

I Peau et lasers

en grande quantité naturellement ou de façon induite dans le tissu visé, les choses sont assez simples. Prenons maintenant une lésion dont aucun composant principal ne peut (par absence d'affinité ou par impossibilité d'utiliser un chromophore exogène) interagir avec l'énergie photonique. On peut, dans cette situation, provoquer cette destruction en favorisant la diffusion thermique à partir de composants tissulaires de proximité ayant cette capacité d'absorption d'énergie lumineuse, ce qui nous offre un troisième angle d'attaque.

Raisonner en termes de diffusion thermique

Le phénomène de diffusion thermique permet d'envisager l'utilisation d'un chromophore minoritaire pour détruire notre cible. L'objectif est de chauffer un chromophore présent en petites quantités dans une partie de la lésion ou à proximité immédiate pendant un temps suffisamment long pour que cette chaleur se diffuse à l'ensemble de la lésion. C'est le principe de la tasse de thé : la tasse à température ambiante voit sa chaleur augmenter au contact de l'eau bouillante que l'on y verse.

L'exploitation la plus commune de ce principe physique est celle du laser épilatoire 755 nm dont la cible est la mélanine. Celle-ci est absente des struc-

tures folliculaires devant être détruites pour obtenir une épilation. Elle est en revanche présente en grande quantité dans le poil qui va se comporter comme notre thé vis-à-vis du follicule qui fait office de tasse. C'est en raisonnant de façon analogue que l'hypervascularisation du granulome de Lever ou des carcinomes basocellulaires permet d'envisager une destruction lésionnelle par diffusion de chaleur à partir des vaisseaux visés par des lasers vasculaires. Mais pour chauffer à une température suffisamment élevée et dans son ensemble le volume tumoral, le temps de chauffage devra être prolongé, ce qui nous ouvre un quatrième angle d'attaque.

Raisonner en termes de temps d'impulsion

D'une microstructure tel un pigment intra-fibroblastique de tatouage de 100 nanomètres de diamètre à une varicosité du membre inférieur d'un millimètre de section, le volume de matière à "chauffer" se situe dans des proportions très différentes. C'est un peu comme si l'on rapportait le volume d'un moucheron à celui d'un cachalot ! Et pour atteindre des températures critiques conduisant à une destruction du volume visé, les durées d'impulsion laser seront bien différentes pour ces deux structures. Chauffer par diffusion thermique une cible sans pour autant laisser la cha-

leur diffuser autour de celle-ci pourrait se calculer d'après une modélisation théorique. Dans la pratique, il nous faut plutôt nous référer à notre propre sens clinique en augmentant progressivement les temps d'impulsion de nos machines jusqu'à l'obtention de l'effet désiré.

Tout au long de cet exposé, nous avons pris le parti de rester schématiques sans introduire d'autres notions comme le temps de relaxation thermique d'un tissu ou le diamètre du spot laser qui complexifieraient un peu plus le discours. Toutefois, le choix réfléchi des différents paramètres qui viennent d'être décrits constitue en soi une "guideline" permettant de s'affranchir de paramètres constructeurs souvent largement sous-évalués avec une trop grande marge de sécurité évitant tout effet indésirable au prix d'une efficacité relative.

La visualisation de l'architecture macro et microscopique de la lésion que nous souhaitons traiter est importante pour faire coïncider au mieux les caractéristiques que nous choisirons pour notre traitement avec l'affection à traiter. Une stratégie de terrain en quelque sorte.

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

Crème ultra-réparatrice**
ANTI-MARQUES

- MARQUES RÉSIDUELLES
- POST-ACTES DERMATOLOGIQUES SUPERFICIELS

*Brevet déposé **des couches superficielles de la peau

A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

MIEUX DANS SA PEAU, MÊME FRAGILE



EPITHELIALE A.H
DUO

SYMPOSIA 14^{es} JIRD



Jeudi 11 octobre 2018

12 h 45 -14 h 00

Salle Colbert-Montesquieu

Ingrédients à usage topique et réactivité cutanée : quoi de neuf ?

- **Cas cliniques sur les effets irritants de certains ingrédients sur la peau**
Pr Dominique Tennstedt (Bruxelles)
- **Profils toxicologiques de ces ingrédients controversés**
Dr Stéphane Pirnay (Paris)
- **Comment les éviter dans la prise en charge de vos patients**
Pr Philippe Piccerelle (Marseille)

Avec le soutien de  **Horus**
P H A R M A

Jeudi 11 octobre 2018

12 h 45 -14 h 00

Salle Lulli

Éveiller les soupçons de la maladie, le rôle du dermatologue

Avec la participation des

- Pr Jean-Luc Schmutz (Nancy)
- Dr Mireille Ruer (Martigues)
- Pr Pascal Richette (Paris)

Avec le soutien de



Vendredi 12 octobre 2018

12 h 45 -14 h 00

Salle Colbert-Montesquieu

Les champs de cancérisation dans la kératose actinique : la partie immergée de l'iceberg

Sous la présidence du Pr Brigitte Dréno (Nantes)

Avec la participation des

- Pr Brigitte Dréno (Nantes)
- Dr Maxime Battistella (Paris)
- Dr Valérie Bronsard (Cagnes-sur-Mer)

Avec le soutien de



Vendredi 12 octobre 2018

12 h 45 -14 h 00

Salle Lulli

Comment prendre en charge un psoriasis en plaques modéré en 2018 ?

- **Le bénéfice patient, un indicateur à utiliser sans modération ?**
Dr Hervé Maillard (Le Mans)
- **Plusieurs profils de patients pour un arsenal thérapeutique élargi**
Dr Thierry Le Guyadec (Clamart)
- **Prise en charge libérale ou à l'hôpital**
Illustration avec des cas cliniques
Dr Josiane Parier (Paris)

Avec le soutien de



KEYTRUDA®, DÈS LA 1^{RE} LIGNE, UNE CLÉ POUR VOS PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME AVANCÉ*



KEYTRUDA® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).

*La prise en charge du mélanome avancé, non résécable ou métastatique, est orientée dès le diagnostic en fonction du statut BRAF de la tumeur^{§1} :

- **BRAF non muté** : Le nivolumab ou le pembrolizumab sont recommandés en 1^{re} ligne. L'ipilimumab est une option en 2^e ligne.
- **BRAF muté** : Bithérapie ciblée anti-BRAF + anti-MEK (dabrafenib/trametinib ou vemurafenib/cobimetinib) en premier lieu. La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue et notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en 1^{re} ligne. Le nivolumab ou le pembrolizumab sont recommandés en 2^e ligne.

§ Les échantillons tumoraux doivent être adressés à l'une des plateformes de génétique moléculaire des cancers (liste des plateformes et des « correspondants BRAF » disponible sur le site de l'INCa).

Des effets indésirables d'origine immunologique ont été observés, ainsi que des **réactions sévères liées à la perfusion**. Plusieurs systèmes d'organes peuvent être affectés simultanément. Des cas sévères et d'issue fatale ont été rapportés.

Selon le type et la sévérité de l'effet indésirable, des corticostéroïdes doivent être administrés et **KEYTRUDA® doit être suspendu ou arrêté définitivement** (se reporter au RCP).

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

Avant de prescrire, pour des informations complètes, **veuillez consulter le RCP** disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ainsi que les documents relatifs au **Plan de Gestion des Risques (PGR)** disponibles sur demande auprès de l'Information Médicale au 01 80 46 40 40.

1. HAS – Avis de la Commission de la Transparence KEYTRUDA® du 3 mai 2017.