



Mensuel #

238

• Décembre 2014

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



L
N
U
et
T
L

Revue de presse : aux confins de la dermatologie



Toute l'équipe de Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie
vous souhaite de très bonnes fêtes de fin d'année

réalités

THÉRAPEUTIQUES
EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

CHEF DE PROJET WEB

J. Nakache

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

Imprimeries Trulli
120, chemin du Moulin de la Clue - Vence
Commission Paritaire: 0117 T 81119
ISSN: 1155-2492
Dépôt légal: 4^e trimestre 2014



Décembre 2014 #238

↳ LE DOSSIER

Mélanome : actualités

- 7** **Éditorial : Un véritable coup de tonnerre dans le traitement du mélanome !**
B. Dréno
- 9** **Les anticorps monoclonaux dans le mélanome : anti-PD1 seul ou en association avec l'ipilimumab**
C. Pagès, C. Lebbé
- 14** **Traitements combinés par thérapie ciblée anti-BRAF et anti-MEK dans le mélanome avancé**
O. Dereure
- 22** **Les mécanismes d'échappement aux thérapies ciblées : le point aujourd'hui**
È. Maubec
- 26** **Traitement des métastases cérébrales**
M. Bertrand, E. Girard, E. Le Rhun, L. Mortier
- 31** **En pratique, on retiendra**

↳ REVUES GÉNÉRALES

- 33** **Urticaire chronique : actualités physiopathologiques et retentissement sur la prise en charge**
F. Augey, A. Nosbaum, J.-F. Nicolas, F. Berard
- 38** **Quelles techniques de réparation proposer dans la chirurgie cutanée de la face ?**
P. Guillot

↳ LASERS

- 44** **Laser et délivrance de médicaments**
B. Pusel, H. Cartier, T. Fusade

↳ REVUE DE PRESSE

- 46** **Aux confins de la dermatologie**
Ph. Berbis

↳ ÉTUDE CLINIQUE

- 49** **Efficacité de Coresatin® – crème non stéroïdienne – dans le traitement du psoriasis en plaque léger à modéré**
L. Hernandez, J. Wildhaber, A. Natalizio, A. Sirvent

↳ MISE AU POINT

- 51** **Psoriasis et surcharge pondérale : peut-on et doit-on faire maigrir nos patients ?**
N. Quiles Tsimaratos, V. Castera

Un bulletin d'abonnement est en page 8.
Image de couverture: © Vanatchanan/shutterstock.com

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

Éditorial

Un véritable coup de tonnerre dans le traitement du mélanome !



→ **B. DRÉNO**
Service de Dermatologie,
CHU de NANTES.

2010 ! Un premier coup de canon fait mouche dans la guerre contre le mélanome avec la première étude randomisée démontrant une augmentation de la survie globale chez des patients au stade métastatique du mélanome traités par un anti-CTLA-4. L'approche est innovante en cancérologie, basée non pas sur la destruction directe de la cellule mélanique, mais sur la stimulation du système immunitaire via les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques du mélanome. Par la suite, tout s'accélère. Une thérapie ciblée, dirigée contre une mutation identifiée de la cellule tumorale "BRAF", frappe pour la seconde fois avec succès cette tumeur à la réputation d'être indestructible. Les réponses sont plus fréquentes qu'avec l'anticorps monoclonal.

Cependant, nuage dans cet horizon bleu, des échappements thérapeutiques peuvent se développer. Le mélanome a trouvé une parade ! Alors, la course s'accélère dans les laboratoires pour essayer de comprendre les raisons de cet échappement thérapeutique. On découvre que, d'une part, la cellule mélanique présente de multiples types de mutations pouvant stimuler la prolifération des cellules mélaniques d'une manière similaire à BRAF, d'autre part, que la cellule mélanique apprend à contourner le blocage de la voie MAP kinase par l'anti-BRAF via l'activation d'autres voies intracellulaire. Il faut donc trouver de nouvelles solutions thérapeutiques.

C'est alors qu'arrive un deuxième anticorps monoclonal visant le système immunitaire l'anti-PD-1, plus rapide dans son action que l'anti-CTLA-4, et une deuxième thérapie ciblée avec l'anti-MEK bloquant une deuxième mutation de la voie MAP kinase. La course contre le mélanome continue de s'accélérer, aboutissant aujourd'hui aux traitements combinés : association de deux thérapies ciblées : anti-BRAF et anti-MEK d'un côté, anti-CTLA-4 et anti-PD-1 de l'autre. Le pourcentage de réponse augmente encore, fleurant avec les 80 % associée à une survie globale moyenne supérieure à 2 ans...

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

Mais! Car il y a un “mais”, c’est celui de la prise en charge des effets secondaires. Les effets secondaires cutanés, digestifs, endocriniens – notamment de grade III ou IV – augmentent avec les traitements combinés. Le nouveau défi est donc maintenant de gérer efficacement ces effets secondaires, voire de les prévenir pour permettre au patient d’associer à une régression de la maladie, une qualité de vie protégée. Alors la révolution thérapeutique qui touche le mélanome sera gagnée; resteront les enjeux économiques.

Il y a 5 ans, les chances de réponses aux chimiothérapies du mélanome étaient de moins de 15 %; en moins de 5 ans, on a franchi les 80 %. Et les possibilités ne semblent pas épuisées. En effet, le mélanome offre deux concepts d’approche thérapeutiques: l’approche tumorale directe avec les thérapies ciblées et la stimulation du système immunitaire avec les anticorps monoclonaux. Deux stratégies qui, combinées, pourraient encore permettre d’aller vers de nouvelles victoires dans le traitement du mélanome.

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

Les anticorps monoclonaux dans le mélanome : anti-PD1 seul ou en association avec l'ipilimumab

RÉSUMÉ : L'arsenal thérapeutique pour la prise en charge du mélanome métastatique s'est récemment enrichi de nouvelles molécules, notamment du domaine de l'immunothérapie.

L'ipilimumab, anticorps anti-CTLA-4, est la première molécule d'immunothérapie à avoir démontré son impact sur la survie globale des patients. Beaucoup d'espoirs se portent actuellement sur les anticorps anti-PD1, exerçant leur levée d'inhibition sur le lymphocyte T plus en périphérie que l'ipilimumab au niveau tumoral directement.

Les résultats des essais de phase I avec les anti-PD1, seuls ou en association avec l'ipilimumab, sont très encourageants avec des réponses tumorales parfois majeures et jusque-là jamais objectivées avec cette classe thérapeutique ; ces résultats doivent être confirmés dans des essais de plus grande envergure.



→ C. PAGÈS, C. LEBBÉ
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La prise en charge du mélanome avancé a récemment connu de grands bouleversements avec le développement de nouvelles molécules d'immunothérapie, modifiant de façon franche le pronostic jusque-là sombre de ces patients. La première d'entre elles, l'ipilimumab est un anticorps monoclonal IgG1 anti-CTLA-4. CTLA-4, exprimé à la surface des lymphocytes T activés, interagit avec B7 à la surface des cellules dendritiques pour transduire un signal de rétrocontrôle négatif aux lymphocytes T ; ainsi, l'ipilimumab agit en inhibant ce rétrocontrôle physiologique.

Après des années de résultats décevants dans le domaine de l'immunothérapie pour le mélanome, l'ipilimumab a montré pour la première fois un impact sur la survie globale des patients en comparaison à la vaccination par GP100 et en comparaison à la dacarbazine seule au travers de deux essais de

phase III publiés en 2010 et 2011 [1, 2]. L'ipilimumab a ainsi obtenu l'AMM en France en 2011 sous le nom de Yervoy, en deuxième puis en première ligne de traitement des patients atteints de mélanome métastatique avec, comme schéma retenu d'administration : 4 perfusions à 3 semaines d'intervalle à la posologie de 3 mg/kg.

Ces résultats encourageants ont ouvert la voie au développement d'autres molécules d'immunothérapie, en particulier les anticorps anti-PD1 (*programmed death-1*). La molécule PD1 est aussi une molécule du rétrocontrôle négatif du lymphocyte T mais exprimée par les lymphocytes T en état d'activation chronique.

PD1 intervient principalement dans les tissus périphériques où les cellules T peuvent interagir avec les ligands PD-L1 et PD-L2 qui sont exprimés par les cellules tumorales et/ou les cellules stro-

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

males. L'interaction entre PD1 et PD-L1 aboutit à une inhibition du lymphocyte T ; en bloquant cette interaction, les anticorps anti-PD1 lèvent ainsi ce frein induisant une activité antitumorale comme démontré récemment dans l'essai de phase I/II, publié en 2012, auquel participaient 296 patients atteints de cancer dont 107 patients atteints de mélanome [3].

>>> L'anticorps anti-PD1 utilisé dans cet essai était le **nivolumab**, anticorps monoclonal de type IgG4, ciblant le PD1. Parmi ces 107 patients souffrant de mélanome avancé qui recevaient du nivolumab à 5 posologies (de 0,1 à 10 mg/kg) toutes les 2 semaines pendant 96 semaines, une réponse objective a été observée chez 31 % d'entre eux toutes doses confondues, et 7 % d'entre eux avaient une maladie stable pendant au moins 6 mois [4]. Le taux de réponse objective était de 41 % à la dose de 3 mg/kg, dose retenue pour les essais de phase III. Le délai de réponse était plus court qu'avec les autres formes d'immunothérapie : 45 % des répondeurs l'étaient dès la 8^e semaine ; la durée médiane de réponse toutes doses confondues était de 24 mois.

La médiane de survie globale était bien plus longue que la médiane de survie sans progression (16,8 mois *versus* 3,7 mois respectivement) en rapport avec une cinétique de réponse particulière, mais déjà décrite sous ipilimumab : réponse tumorale ou stabilisation après phase précoce initiale de progression de la maladie. Les taux de survie à 1 et 2 ans étaient respectivement de 62 et 43 % [4]. Une des particularités à retenir de la réponse sous nivolumab au travers de ces données est non seulement la durabilité de cette réponse mais aussi la poursuite de cette dernière, alors même que le traitement était interrompu. En effet, sur 17 patients ayant arrêté le traitement pour des raisons autres qu'une progression de la maladie, 12 (71 %) d'entre eux maintenaient une réponse, et ce pendant au moins

16 semaines (extrêmes : 16 à plus de 56 semaines).

Une toxicité était notée chez 58 % des patients avec comme principales cibles de ces effets secondaires immuns médiés (analogues à ceux déjà décrits sous ipilimumab) : la peau dans 36 % des cas, le tube digestif dans 18 % et les endocrinopathies dans 13 % des cas ; les toxicités sévères de grade ≥ 3 n'étaient notées que dans 5 % des cas. Il n'y avait pas de décès lié au traitement parmi la population de patients traités pour mélanome. En revanche, 3 décès liés au traitement étaient rapportés dans la population globale de l'essai de phase I (2 patients traités pour des cancers du poumon non à petites cellules et 1 patient traité pour cancer du côlon) en rapport avec une toxicité pulmonaire de cette molécule [3].

Le profil de toxicité du nivolumab est plus favorable que celui de l'ipilimumab : dans le premier essai de phase III avec l'ipilimumab, les effets secondaires immuns médiés (irAE) de grade 3 et 4 étaient rapportés dans 10 à 15 % des cas ; 14 décès étaient rapportés comme liés au traitement de l'étude dont 7 en rapport avec des irAE de type colite immunitaire médiée [1]. Dans l'essai de combinaison ipilimumab et dacarbazine, les irAE étaient observés chez 38,1 % des patients dans le bras d'association avec une toxicité essentiellement hépatique ; aucun décès n'était par ailleurs rapporté [2]. Pour le nivolumab, Topalian *et al.* rapportent 5 % de toxicités sévères immuno-médiées de grade ≥ 3 et l'asthénie comme effet secondaire le plus fréquent tous grades confondus (32 %) [3].

>>> Un autre essai de phase 1 incluant 90 patients ipilimumab naïfs ou ipilimumab réfractaires traités par nivolumab à différentes posologies (1,3 ou 10 mg/kg), seul ou en association à une vaccination peptidique, a été conduit par Weber *et al.* [5]. Le taux de

réponse observé de 25 % était le même selon que les patients soient ipilimumab naïfs ou ipilimumab réfractaires ; la médiane de durée de réponse n'était pas atteinte avec une médiane de 8,1 mois de suivi. En termes de stratégie de traitement séquentiel, il est intéressant de noter que certains patients de cette étude ayant échappé au nivolumab ont reçu de l'ipilimumab en seconde ligne (12 patients) et que, parmi ces patients, deux réponses partielles étaient observées.

>>> En parallèle, un autre anticorps monoclonal humanisé IgG4 ciblant PD1 a été développé sous différents noms : MK-3475, **lambrolizumab** puis finalement **pembrolizumab**. Cet anti-PD1 a fait l'objet d'une publication majeure en 2013, essai de phase I portant sur 135 patients atteints de mélanome avec différents schémas d'administration : 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 10 mg/kg toutes les 3 semaines ou 2 mg/kg toutes les 3 semaines [6]. Le taux de réponse confirmée était de 38 % toutes doses confondues, et le taux de réponse le plus élevé était observé à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines. La durée médiane de réponse n'était pas atteinte au moment de l'analyse avec un suivi médian de 11 mois. La réponse ne semblait pas différer selon que les patients soient ipilimumab naïfs ou ipilimumab réfractaires.

Les effets secondaires étaient observés dans 79 % des cas tous grades confondus, mais ils étaient majoritairement peu sévères (de grade ≥ 3 dans 13 % des cas) ; les plus fréquents correspondaient à : asthénie, fièvre, frissons, myalgies et céphalées. Ces toxicités étaient plus souvent observées à 10 mg/kg toutes les 2 semaines qu'à la même posologie toutes les 3 semaines, ou qu'à 2 mg/kg toutes les 3 semaines. Une pneumopathie immuno-médiée était rapportée dans 4 % des cas mais de grade ≤ 3 ; des diarrhées étaient observées dans 20 % des cas avec seulement 1 cas de grade 3

lié au traitement. Les patients ayant antérieurement reçu de l'ipilimumab ne développaient pas plus de toxicité que les patients naïfs de traitement par ipilimumab.

Ribas *et al.* ont rapporté cette année à l'ASCO les données d'efficacité et de tolérance sur l'ensemble des patients traités par pembrolizumab dans le cadre de la phase I et expansion de cohorte (411 patients : 190 ipilimumab naïfs et 221 ipilimumab réfractaires) comprenant les 135 patients de l'extension de cohorte de phase I ainsi que 276 autres patients répartis en deux cohortes dans lesquels la dose de pembrolizumab était randomisée :

- cohorte 1 : patients ipilimumab naïfs recevant du pembrolizumab à 10 *versus* 2 mg/kg toutes les 3 semaines ;
- cohorte 2 : patients ipilimumab réfractaires recevant du pembrolizumab à 10 *versus* 2 mg/kg toutes les 3 semaines.

Le taux de réponse global dans l'ensemble des 411 patients était de 34 %. Le taux de réponse était moins favorable dans certains sous-groupes de patients : les patients ipilimumab réfractaires (taux de réponse 28 % *versus* 40 % chez les patients ipilimumab naïfs), les patients mutés BRAF en échec d'un traitement par BRAF inhibiteur et chez les patients avec LDH élevées.

La médiane de survie sans progression était de 5,5 mois avec une médiane de survie globale non atteinte. Les taux de survie à 12 et 18 mois étaient respectivement de 69 et 62 %. Dans les cohortes randomisées à 10 mg/kg *versus* 2 mg/kg toutes les 3 semaines, l'efficacité et le profil de tolérance ne semblaient pas différents [7]. La survenue et le type d'effets secondaires s'accordaient aux données de tolérance déjà connues des anti-PD1 avec peu d'effets secondaires graves liés au traitement (taux global d'effets secondaires de grade 3-4 : 12 %).

>>> Les données concernant un autre anti-PD1, le **pidilizumab** (IgG1k), ont également été présentées à l'ASCO cette année au travers des résultats d'un essai ouvert randomisé de phase II (93 patients) chez des patients atteints de mélanome avancé. Deux doses étaient étudiées (1,5 mg/kg *versus* 6 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 48 semaines) avec comme critère de jugement principal le taux de réponse global. Le taux de réponse global observé de 6 % était nettement inférieur à celui rapporté avec les autres anticorps PD1 ; en revanche, le taux de survie à 1 an de 64,5 % était comparable aux chiffres observés sous nivolumab (62 %) et pembrolizumab (81 %). Le profil de toxicité était tout à fait favorable et comparable à celui décrit avec les autres anti-PD1.

Un des défis dans le développement de ces stratégies d'immunothérapies est la mise en évidence de biomarqueurs prédictifs de réponse au traitement pour permettre d'identifier au préalable les patients susceptibles de bénéficier de ce type de thérapie. Une partie de l'essai de phase I publié par Topalian *et al.* avait pour objectif d'évaluer le rôle de l'expression du ligand PD-L1 en immunohistochimie dans la tumeur par rapport à la réponse au traitement [3]. Cette étude de biomarqueur portait sur 42 patients ; aucune réponse objective

n'était rapportée parmi les 17 patients PD-L1 négatifs, alors que 36 % des patients (9 sur 25) PD-L1 positifs avaient une réponse objective ($p = 0,006$). Cela suggérerait que la réponse à l'anticorps anti-PD1 serait corrélée à l'expression au sein des tumeurs du ligand PD-L1 pour PD1 ; à l'inverse, dans l'essai de phase I de Weber *et al.*, des réponses au nivolumab étaient observées chez des patients PD-L1 négatifs ne permettant donc pas de considérer pour l'instant l'expression de PD-L1 par la tumeur comme un outil de *screening* (mauvaise valeur prédictive négative) pour décider ou non de la mise en place d'un traitement par anti-PD1 [5].

Les anti-PD1 constituent donc une révolution dans la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique avec des taux de réponse élevés, une réponse durable dans le temps et un profil de toxicité acceptable (**tableau I**) ; le pembrolizumab est aujourd'hui disponible en France en autorisation temporaire d'utilisation, en monothérapie, à la posologie de 2 mg/kg toutes les 3 semaines et après échec d'un traitement premier par ipilimumab. Beaucoup de questions restent encore à résoudre comme la durée optimale de traitement (1an ? 2 ans ? Jusqu'à progression ?) et les stratégies thérapeutiques (schéma séquentiel ou concomitant)

	Nivolumab	Pembrolizumab
Nombre de patients (Ipi-N vs Ipi-R)	107 (107/-)	411 (190/221)
Taux de réponse	32 %	34 % (40 % Ipi-N ; 28 % Ipi-R)
Médiane SSP	3,7 mois (9,7 mois à 3 mg/kg)	5,5 mois
Médiane SG	17,3 mois (20,3 mois à 3 mg/kg)	Non atteinte
SG à 1, 2 et 3 ans	63 %, 48 %, 41 %	69 % et ? (62 % à 18 mois)
Grade 3-4 en lien avec la molécule	5 %	12 %

TABEAU I : Tableau récapitulatif des données actuellement disponibles avec deux anticorps anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab) pour les patients atteints de mélanome avancé.

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

Cohortes	N =	Nivolumab (dose, mg/kg)	Ipilimumab (dose, mg/kg)	Phase d'induction	Phase de maintenance
1	14	0,3	3	Nivolumab toutes les 3 sem. × 8 + ipilimumab toutes les 3 sem. × 4	Nivolumab + ipilimumab toutes les 12 sem. × 8
2	17	1	3	idem	idem
2a	16	3	1	idem	idem
3	6	3	3	idem	idem
8	41	1	3	idem	Nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 sem.

TABLEAU II : Cohortes de l'essai de phase I d'association ipilimumab + nivolumab.

par rapport notamment à l'ipilimumab, mais aussi chez les patients BRAF mutés par rapport aux thérapies ciblées.

Différentes stratégies d'association ou d'administration séquentielle des différentes molécules d'immunothérapie se sont également développées avec notamment l'association d'anti-CTLA-4 et d'anti-PD1, permettant d'agir à deux niveaux différents de *checkpoints* immunitaires : en amont, au niveau ganglionnaire avec l'anti-CTLA-4 ; en aval, au niveau tissulaire avec l'anti-PD1.

L'association nivolumab-ipilimumab a fait l'objet d'une publication majeure en 2013 au travers d'un essai de phase I portant sur 53 patients [8]. Les deux molécules étaient administrées dans une première phase ensembles toutes les 3 semaines pour 4 perfusions, suivie d'une seconde phase de traitement par nivolumab seul toutes les 3 semaines pour 4 doses, avec enfin une troisième phase de reprise de traitement combiné toutes les 12 semaines jusqu'à 18 doses au maximum. Il s'agissait d'une étude d'escalade de doses dans cinq cohortes avec des doses croissantes de nivolumab (de 0,3 à 10 mg/kg) et d'ipilimumab (de 1 à 10 mg/kg).

Le taux de réponse objective rapporté était de 43 % avec parmi les 17 sujets ayant reçu la dose maximale acceptable

(nivolumab à 1 mg/kg et ipilimumab à 3 mg/kg), 53 % de taux de réponse objective avec une réduction majeure de plus de 80 % de la masse tumorale. Le taux de survie à 1 an était de 82 %, la médiane de survie globale n'est pas atteinte.

Les effets secondaires étaient fréquents (93 % ; rash, prurit, fatigue et diarrhée) et souvent sévères puisque dans 62 % des cas de grade ≥ 3 (élévation de la lipase et transaminite essentiellement). Une actualisation de ces données a été faite cette année à l'ASCO par Sznol *et al.* avec l'ajout de données d'efficacité au sein d'une nouvelle cohorte de 41 patients traités selon un schéma différent, puisque la phase de maintenance ne comprenait qu'un traitement par nivolumab seul à 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à progression (**tableau II**).

Le suivi de cette nouvelle cohorte était insuffisant au moment du recueil des données pour rapporter les objectifs de survie, mais le taux de réponse global dans ce nouveau groupe de patient était de 43 % dont 28 % de réponse tumorale majeure avec une réduction de plus de 80 % de la masse tumorale initiale.

Dans la cohorte 2 de 17 patients à dose maximale acceptable (nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg) : les taux de survie à 1 et 2 ans étaient

respectivement de 94 % et 88 %, la médiane de survie sans progression était de 36 semaines et la médiane de survie globale non atteinte.

Les impacts potentiels du statut mutationnel BRAF et de l'expression de PD-L1 par rapport à la réponse au traitement étaient également étudiés dans ces différentes cohortes de patient, et ni l'un ni l'autre ne semblait influencer la réponse au traitement.

Avec 22 mois de suivi, le profil de tolérance demeurait le même que celui précédemment décrit avec 62 % d'effets secondaires de grade ≥ 3 ; un décès était rapporté dans la cohorte 8 par colite immuno-médiée.

Ainsi, cette stratégie d'association ipilimumab + nivolumab permet d'observer des résultats d'efficacité spectaculaires (79 % de survie à 2 ans toutes cohortes confondues) avec cependant un profil de toxicité lourd avec beaucoup d'effets secondaires de grade 3-4. Des essais de phase III sur de plus larges populations de patients sont en cours, et permettront peut-être de répondre aux nombreuses interrogations de l'avenir : quelle stratégie de traitement ? Association ? Séquentiel ? Anti-PD1 seul ? Le bénéfice attendu de l'association anti-CTLA-4 + anti-PD1 vaut-il la peine de prendre le risque d'une toxicité majorée ?

Bibliographie

1. HODI FS, O'DAY SJ, McDERMOTT DF *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010;363:711-723.
2. ROBERT C, THOMAS L *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2011; 364:2517-2526.
3. TOPALIAN SL, HODI FS, BRAHMER JR *et al.* Safety, activity and immune correlates of anti PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*, 2012;366:2443-2454.
4. TOPALIAN SL, SZNOL M, McDERMOTT DF *et al.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*, 2014;32:1020-1030.
5. WEBER JS, KUDCHADKAR RR, YU B *et al.* Safety, efficacy and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naïve melanoma. *J Clin Oncol*, 2013;31:4311-4318.
6. HAMID O, ROBERT C, DAUD A *et al.* Safety and tumor responses with lambrolizumab in melanoma. *N Engl J Med*, 2013;369:134-144.
7. ROBERT C, RIBAS A, WOLCHOK JD *et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*, 2014 July 14 [Epub ahead of print].
8. WOLCHOK JD, KLUGER H, CALLAHAN MK *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2013;369:122-133.

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

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

Traitements combinés par thérapie ciblée anti-BRAF et anti-MEK dans le mélanome avancé

RÉSUMÉ : Les progrès thérapeutiques récents, basés sur l'analyse des freins immunitaires et sur la présence de mutations activatrices particulières pouvant faire l'objet de traitements inhibiteurs spécifiques (traitements "ciblés"), ont révolutionné le paysage thérapeutique du mélanome avancé en permettant des réponses – inconnues jusqu'alors – en termes de taux et de durée de réponse.

Les traitements ciblés ont toutefois leurs limites avec une reprise évolutive quasi constante au bout de quelques mois, et leurs effets adverses en particulier cutanés sont souvent importants. Le développement de combinaisons thérapeutiques, utilisant notamment des agents inhibant la voie des MAP kinases à deux étages successifs (BRAF et MEK), permet d'améliorer encore les scores d'efficacité et, assez paradoxalement, de réduire l'incidence de certains effets indésirables, cutanés en particulier.

Ces associations vont très probablement devenir, à brève échéance, le traitement de référence des mélanomes avancés porteurs des mutations cibles de BRAF en attendant la définition d'autres associations qui permettront peut-être l'obtention de résultats encore plus spectaculaires.



→ O. DEREURE
Hôpital Saint-Éloi,
CHU de MONTPELLIER.

À la suite d'un développement épidémiologique majeur au cours des 30 dernières années, le mélanome est devenu le cinquième cancer par rang de fréquence chez l'homme et le sixième chez la femme. Il s'agit désormais d'un problème très significatif en termes de santé publique. Des progrès très importants ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension tant des mécanismes physiopathologiques de cette tumeur, avec mise en évidence de certaines mutations somatiques importantes, que de l'importance majeure des relations entre l'immunité de l'hôte et la tumeur avec la découverte de l'existence de mécanismes freinateurs de la réponse immune antitumorale [1, 2].

Ces progrès "fondamentaux" n'ont pas tardé à se traduire en avancées thé-

rapeutiques très importantes qui ont enfin permis d'améliorer le pronostic des formes avancées de la maladie, peu influencées jusqu'à présent par les traitements proposés en raison de sa forte chimio- et radiorésistance [3]. Pour impressionnants qu'ils soient, les résultats obtenus par ces nouveaux traitements – soit "ciblés" agissant sur les voies de signalétique intracellulaires, soit libérant la réponse immune – se sont assez vite heurtés à des limitations liées à une résistance primaire, à une durée de réponse limitée en raison de l'apparition secondaire de résistance, ou encore à l'apparition d'une toxicité importante contraignant à réduire les doses ou à interrompre le traitement [2-4].

La tendance actuelle est donc à mieux comprendre les mécanismes de résistance pour les surmonter et à enrichir

l'arsenal thérapeutique de nouveaux traitements et de nouvelles stratégies, utilisant notamment des traitements combinés permettant d'augmenter tant le taux de réponse initial que la durée de réponse et ainsi la survie globale mais aussi, assez paradoxalement, de réduire la toxicité parfois limitante de certains traitements quand ils sont reçus isolément.

Cette stratégie de traitement combinés, soit simultanés soit séquentiels, est donc l'objet d'un nombre croissant d'essais cliniques utilisant soit des molécules déjà connues, soit associant des molécules connues et des traitements novateurs. Ces associations ne sont bien sûr pas élaborées au hasard mais reposent sur un rationnel physiopathologique précis, notamment en ce qui concerne les traitements ciblés combinés par anti-BRAF et anti-MEK qui font l'objet de la présente revue [5, 6].

La voie des MAP kinases

Cette voie joue un rôle majeur dans la signalétique intracellulaire, notamment dans la transmission des signaux extérieurs au noyau, permettant de réguler

la prolifération et la survie de la cellule. Cette voie est activée par le contact entre un signal extérieur (par exemple un facteur de croissance) et un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase, puis passe par une série d'intermédiaires bien connus qui ont également tous une activité de type kinase, c'est-à-dire qu'ils phosphorylent les molécules situées en aval dans la voie de signalétique (**fig. 1**) [1].

L'activation de la voie après cette liaison initiale signal/récepteur membranaire implique donc une série de phosphorylations en cascade de tous ses acteurs, c'est-à-dire successivement les molécules Ras (en particulier NRAS), Raf (dont il existe plusieurs isoformes notamment CRAF et BRAF), MEK (deux isoformes 1 et 2) et enfin ERK, d'où le nom générique de *mitogen-activated protein kinases* donné à l'ensemble de la voie (**fig. 1**). Une voie parallèle de signalétique aux effets similaires mais utilisant les molécules AKT, PI3K et mTOR, régulée négativement par PTEN, existe également mais joue un rôle mineur à l'état physiologique.

Tout l'intérêt de la connaissance de cette voie très importante en physiologie cellu-

laire provient de l'existence de mutations somatiques activatrices de certains de ses acteurs dans une proportion importante de tumeurs malignes, en particulier de BRAF ou de NRAS dans le mélanome cutané [1]. Ces mutations le plus souvent hétérozygotes entraînent une activité dite constitutive de la protéine, c'est-à-dire qu'elle n'a plus besoin d'un signal d'amont extérieur pour exercer son activité kinase et activer les molécules d'aval, ce qui aboutit à une stimulation permanente de l'activité mitotique du noyau, aboutissant à une prolifération cellulaire incontrôlée et permanente.

Les mutations présentes dans le mélanome cutané concernent les gènes c-kit (récepteur au *stem cell factor*), NRAS et surtout BRAF ainsi que de façon très minoritaire MEK. Les mutations de BRAF sont donc de loin les plus importantes et concernent environ 40 à 45 % des mélanomes cutanés, essentiellement de type superficiel extensif et sur des régions siège d'une photoexposition intermittente mais forte. Ces mutations touchent avant tout le codon (et donc l'acide aminé de la protéine codée) 600 sous la forme d'une substitution V > E, d'où le nom de mutation V600E.

Les autres mutations sont plus rares : V600K, V600D, voire mutations des codons environnants 599 à 596 ou 601. Ces mutations sont directement responsables de l'activité constitutive et dérégulée de la molécule BRAF. Toutes ces mutations peuvent être assez facilement identifiées par des techniques de biologie moléculaire utilisées en routine par des plates-formes agréées, sur tissu fixé, tant sur la tumeur primitive que sur les métastases. La mutation V600E peut également être recherchée par immunomarquage, utilisant un anticorps spécifique de la mutation et la concordance de l'immunomarquage avec les résultats de biologie moléculaire est très forte.

La découverte de l'importance cruciale de ces mutations dans la prolifération et

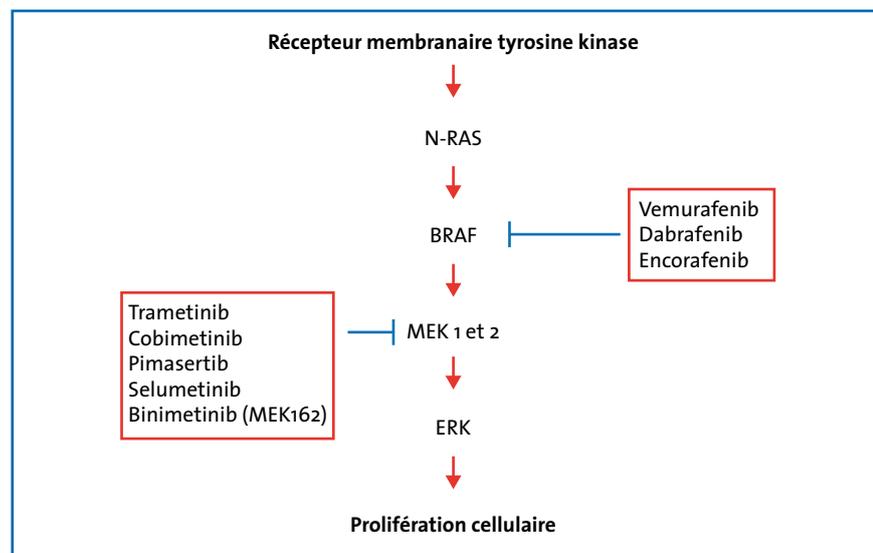


Fig. 1: Voies des MAP kinases et traitements ciblés anti-BRAF et anti-MEK du mélanome avancé.

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

la survie des cellules tumorales a bien sûr conduit à l'élaboration de molécules pouvant bloquer directement l'activité des formes mutées de BRAF, et trois molécules sont actuellement disponibles dont deux commercialisées : vemurafenib (Zelboraf), dabrafenib (Tafinlar) et le LGX-818.

Assez rapidement toutefois, il est apparu qu'un blocage de la molécule d'aval MEK, même quand elle n'est pas mutée, était également intéressant, soit à titre isolé, soit associé au blocage de BRAF afin, d'une part, d'éviter l'apparition de résistance par réactivation secondaire de MEK malgré le blocage de BRAF (par mutation somatique secondaire de MEK ou en raison d'une activation par des voies signalétiques contournant BRAF) et, d'autre part, de limiter la toxicité des agents anti-BRAF (cf. infra) [5-7]. Plusieurs anti-MEK ont donc été synthétisés et utilisés dans des études cliniques, notamment trametinib, cobimetinib, selumetinib, pimasertib et binimetinib (MEK162). Enfin, il n'est pas impossible dans le futur qu'un blocage du dernier maillon, ERK, soit également intéressant pour les mêmes raisons, et quelques molécules sont déjà en essai préclinique.

Traitements combinés anti-BRAF et anti-MEK

L'efficacité des traitements anti-BRAF seuls par rapport aux traitements antérieurs (chimiothérapie) dans les mélanomes avancés de stade III non résecables ou de stade IV et porteurs des mutations cibles de ces molécules (V600E et V600K essentiellement même si les patients présentant d'autres mutations peuvent également répondre) a été démontrée dans de nombreuses études cliniques, et se traduit par une amélioration de tous les outils habituels de mesure de réponse : taux de réponse, survie sans progression et survie globale. Les études pivotales de phase III

ont ainsi montré pour le vemurafenib une survie sans progression médiane de 5,3 mois vs 1,6 mois pour la dacarbazine une survie globale médiane de 13,2 mois vs 9,6 mois (16 mois pour les patients d'une étude de phase II précédente) et pour le dabrafenib une survie sans progression médiane de 6,9 mois vs 2,7 mois pour la dacarbazine et une survie globale médiane de 18,2 mois vs 15,6 mois (non significatif, probablement en raison du passage au dabrafenib chez les patients progressant sous dacarbazine).

Pour intéressants qu'ils soient, les résultats sur la survie sans progression sont cohérents entre les deux molécules (environ 6 mois globalement), mais montrent un échappement en fait assez rapide de la maladie, ce qui laisse une marge d'amélioration potentielle importante. Cet échappement thérapeutique est lié au développement secondaire de mécanismes de résistance multiples, mettant notamment en jeu la molécule MEK en aval de BRAF mais aussi des voies de signalétique différentes de celle des MAP kinases (voie AKT/PI3K/PTEN/mTOR).

L'utilisation d'un traitement combiné anti-BRAF/anti-MEK était donc très

logique, surtout pour surmonter les résistances liées à la réactivation de MEK afin d'améliorer les résultats cliniques, suivant en cela les concepts biochimiques mentionnés ci-dessus. Un certain nombre d'études effectuées avec de telles associations ont déjà livré leurs résultats.

>>> Une étude de phase I/II menée par Flaherty *et al.* a ainsi inclus 247 mélanomes avancés avec mutation V600E ou V600K traités par dabrafenib seul 300 mg/j ou dabrafenib 300 mg/j + trametinib 1 ou 2 mg/j (3 bras) [8]. Les patients naïfs de traitements inhibiteurs de la voie des MAPK et inclus dans le bras dabrafenib + trametinib 2 mg/j ont montré des résultats significativement meilleurs que les patients traités par dabrafenib seuls avec un taux de réponse de 76 % vs 54 %, une survie sans progression de 9,4 vs 5,8 mois et une survie globale médiane impressionnante de 23,8 mois vs 20,2 mois (non significatif mais probablement lié au passage des patients progressant sous dabrafenib seul au traitement combiné) (fig. 2). À 12 mois, 41 % des patients traités par la combinaison à pleine dose étaient vivants et sans progression de leur maladie vs 9 % seulement dans le

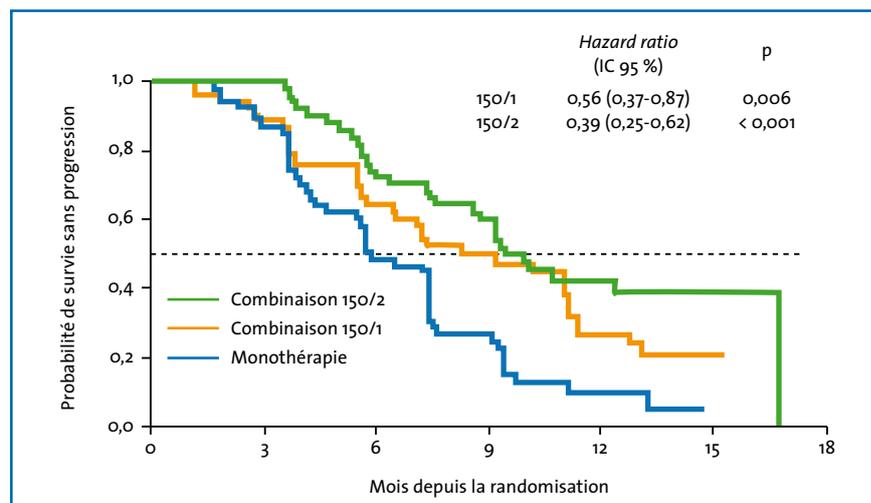


FIG. 2 : Étude de phase II dabrafenib ou dabrafenib + trametinib 1 ou 2 mg/j : survie actuarielle sans progression (d'après Flaherty *et al.* NEJM 2012) montrant l'amélioration de la réponse avec le traitement combiné.

bras dabrafenib seul. Les patients progressant sous dabrafenib seuls et ayant reçu secondairement le traitement combiné obtiennent des résultats nettement moins satisfaisants avec des taux de réponse d'environ 9 %, ce qui tend à démontrer qu'un traitement d'emblée et non secondairement combiné est nettement plus efficace. Devant ces résultats très intéressants et même s'il ne s'agissait que d'une étude de phase I/II, la FDA a approuvé ce traitement combiné dans les mélanomes avancés avec mutation V600E ou V600K.

>>> Une étude de phase III a ensuite été menée sur 423 patients atteints de mélanome avancé avec mutation V600E ou V600K et comparant dabrafenib 300 mg/j + placebo et dabrafenib 300 mg/j + tramétinib 2 mg/j, et ses résultats ont été présentés à l'ASCO et l'ESMO de 2014 puis publiés [9], confortant les résultats précédents lors de l'analyse intermédiaire même s'ils paraissent moins impressionnants par rapport au dabrafenib seul, quoique toujours statistiquement significatifs pour la survie sans progression qui était le critère principal de jugement (9,3 vs 8,8 mois et un HR de 0,75 [IC = 0,57-0,99]). Taux de réponse global (67 % vs 51 %) et survie globale (93 % vs 85 % à 6 mois et HR 0,63 [IC = 0,42-0,94]) sont également significativement meilleurs que dans le bras dabrafenib seul.

La différence finalement assez limitée en termes absolus en ce qui concerne la survie sans progression entre dabrafenib seul et le traitement combiné est surtout liée à l'amélioration importante et finalement un peu surprenante de ce paramètre dans le bras dabrafenib seul : 8,8 mois vs 5,8 mois dans les études de phase préalable. Cette discordance peut être liée à des raisons de méthodologie, un certain nombre de patients ayant été exclus très vite de l'étude pour progression clinique non confirmée par l'imagerie, ce qui a peut-être favorisé le bras dabrafenib seul. L'analyse de la survie

sans progression sera probablement modifiée dans les prochains mois pour tenir compte de ces difficultés. La fréquence des effets adverses était la même dans les deux groupes, mais la dose était plus souvent revue à la baisse dans le groupe combiné en raison de la toxicité. Le taux de carcinomes épidermoïdes cutanés était nettement moins important dans le groupe combiné (2 % vs 9 %), alors que la fièvre était plus fréquente (51 % vs 28 %) et plus souvent sévère (grade 3, 6 % vs 2 %) dans le groupe ayant reçu le traitement combiné.

>>> Les résultats cliniques d'une autre association utilisant vemurafenib et cobimétinib dans une étude de phase Ib ont très récemment rapportés chez 129 patients atteints de mélanomes avancés avec mutation V600E ou V600K, naïfs de traitements inhibiteurs de la voie des MAPK, ou progressant sous vemurafenib seul et inclus dans 10 bras différents selon le dosage de l'anti-BRAF et de l'anti-MEK. La dose maximale tolérée était vemurafenib 960 mg/j (soit la dose habituelle) + cobimétinib 60 mg/j 21 jours/28.

Les résultats cliniques sont, là encore, nettement meilleurs chez les patients naïfs d'inhibiteurs des MAPK que progressant sous anti-BRAF (vemurafenib

dans ce cas) avec taux de réponse de 87 % (dont 10 % avec une réponse complète) vs 15 %, une survie sans progression médiane de 2,8 mois vs 13,7 mois et une survie à un an de 32 % vs 83 % (survie globale médiane de 8,3 mois chez les patients ayant progressé sous vemurafenib seul, non atteinte chez les patients naïfs d'inhibiteurs des MAPK) [10].

>>> Compte tenu de ces résultats, une étude de phase III a été mise sur pied utilisant le schéma vemurafenib 960 mg/j + cobimétinib 60 mg/j 21 jours/28 comparé à vemurafenib seul, chez 495 patients atteints de mélanomes avancés avec mutation V600E ou V600K, naïfs de traitements inhibiteurs de la voie des MAPK [11]. Les résultats sont assez comparables à ceux obtenus avec l'association dabrafenib + tramétinib : une survie sans progression de 9,9 mois avec l'association vs 6,2 mois avec le vemurafenib seul, un taux de réponse complète ou partielle de 58 % vs 45 % et un taux de réponse complète de 10 % vs 4 %. La médiane de survie n'est pas encore atteinte, mais l'analyse intermédiaire montre un taux de survie à 9 mois de 81 % vs 73 % (fig. 3).

>>> Une troisième combinaison a été utilisée sous forme, là encore, d'une étude de phase Ib/II, utilisant l'anti-

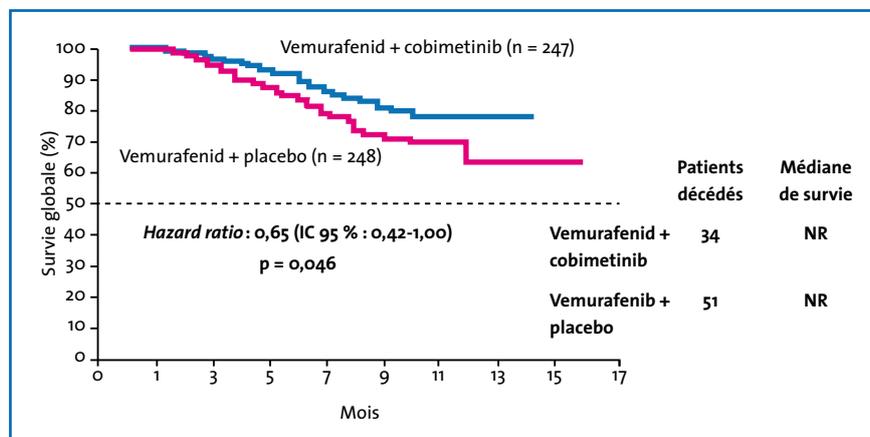


FIG. 3 : Étude de phase III vemurafenib + cobimétinib versus vemurafenib + placebo : survie globale (d'après Larkin *et al.* NEJM 2014) montrant l'amélioration de la survie avec le traitement combiné.

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

BRAF LGX818 (encorafenib) et l'anti-MEK1/2 binimetinib (MEK162) et incluant, là encore, des patients atteints de mélanomes avancés avec mutation V600E ou V600K et naïfs d'anti-MAPK ou prétraités et en progression. Les résultats intermédiaires ont montré une réponse complète ou partielle chez respectivement 14 % et 71 % des patients naïfs vs 0 % et 22 % chez les patients prétraités.

Enfin, une stratégie originale a été utilisée par le groupe allemand d'onco-dermatologie sous forme d'un traitement initial par anti-MEK seul suivi, en cas de progression, par une monothérapie par anti-BRAF. Une étude ouverte rétrospective sur 23 patients a conclu à la faisabilité de ce schéma dont l'efficacité semble proche de celle d'un traitement combiné d'emblée (survie sans progression globale de 8,9 mois), ce qui n'est pas le cas de la stratégie inverse (monothérapie par anti-BRAF suivie d'un anti-MEK en cas de progression) avec une tolérance satisfaisante [12].

Effets indésirables et leur gestion

La combinaison anti-BRAF/anti-MEK devrait cumuler les effets indésirables des deux traitements. En réalité, et ce n'est pas le moindre intérêt de l'association, ce n'est pas vraiment le cas – surtout pour les effets indésirables cutanés – et ce même si globalement les effets indésirables de grade 3 ou 4 peuvent être un peu plus fréquents chez les patients traités par la combinaison, même si la différence n'atteint pas forcément le seuil de significativité [11].

Les effets adverses cutanés, souvent limitants, sont en grande partie liés à une activation paradoxale de la molécule BRAF "sauvage" dans les cellules qui ne portent aucune mutation de ce gène, en particulier dans les kératinocytes où la voie des MAP kinases peut être déjà activée

en amont par des mutations activatrices préalables de Ras, par exemple par les UV, ce qui entraîne une prolifération épithéliale bénigne (papillomes, hyperkératoses diverses), de malignité locale (kératoacanthomes) ou authentiquement maligne (carcinomes épidermoïdes cutanés). Les mélanocytes peuvent également être intéressés avec modification des nævus, voire apparition de nouveaux mélanomes primaires. Le blocage en aval de MEK permet en principe de réduire l'activation finale de la voie des MAP kinases dans les cellules non mutées et de limiter ces effets collatéraux.

Ce concept est bien validé par les études cliniques, notamment l'étude de Flaherty, avec une réduction significative des proliférations cutanées bénignes ou non, avec par exemple un taux de lésions hyperkératosiques de 30 % vs 9 %, de papillome de 15 % vs 4 %, de kératoacanthomes et de carcinomes épidermoïdes cutanés de 19 % vs 7 % dans le bras dabrafenib vs dabrafenib + trametinib 2 mg/j [10]. Les données ne sont pas disponibles pour les lésions mélanocytaires.

D'autres effets indésirables cutanés sont également moins fréquents tels l'alopecie et les éruptions cutanées (34 % vs 5 % et 36 % vs 27 % respectivement dans le bras dabrafenib vs dabrafenib + trametinib 2 mg/j) par exemple. D'autres effets cutanés sont en revanche plus fréquents avec le traitement combiné, notamment les éruptions folliculaires inflammatoires très similaires à celles liées aux agents inhibiteurs de l'EGFR et dues à l'anti-MEK (16 % vs 4 %). Nausées, diarrhées, œdèmes périphériques, frissons, fièvre, hypertension, effets indésirables oculaires (choriorétinopathies), fatigue, diminution de la fraction d'éjection et anomalies hématologiques ou biologiques hépatiques sont plus fréquents avec le traitement combiné, et ce d'autant plus qu'ils sont observés tant avec les agents anti-BRAF qu'avec les anti-MEK tels la fièvre.

L'effet indésirable de grade 3 ou 4 le plus fréquent dans le bras dabrafenib + trametinib 2 mg/j était la neutropénie (11 % dont 1 cas de neutropénie fébrile), mais c'est surtout la fièvre, essentiellement attribuée au dabrafenib, qui a entraîné des réductions de doses dans le schéma combiné. L'étude de phase III avec le dabrafenib montre des résultats similaires.

Le profil d'effets indésirables est assez similaire avec l'association vemurafenib + cobimetinib avec diarrhées, fatigue, fièvre, éruption folliculaire, nausées, photosensibilité (28 % plus fréquents que dans le bras vemurafenib seul, 15 %) et, là aussi, une réduction des lésions hyperkératosiques (10 % vs 29 %), des kératoacanthomes (1 % vs 8 %) et des carcinomes épidermoïdes cutanés (2 % vs 11 %) dans le groupe ayant reçu le traitement combiné comparé au groupe vemurafenib seul [11].

Les accès fébriles dont la physiopathologie est d'ailleurs assez mystérieuse, posent un problème particulier. Une autre étude plus spécifique a montré une fréquence de 44 % avec dabrafenib/trametinib dont 79 % d'accès récurrents [13]. Aucun facteur de risque particulier n'a été identifié, et il ne semble pas y avoir de lien *a priori* avec la masse ou la réponse tumorale. La réduction de dose, les AINS et le paracétamol sont peu opérants, et la mesure la plus efficace est une prophylaxie secondaire par corticothérapie générale qui a permis de revenir aux doses initiales.

Perspectives : des associations variées à définir

Un certain nombre d'autres études cliniques basées sur des traitements combinés anti-BRAF/anti-MEK sont actuellement en cours, et leurs résultats seront prochainement dévoilés, notamment une étude comparant un traitement combiné par dabrafenib + trametinib

d'emblée à un schéma utilisant d'abord 8 semaines de monothérapie par dabrafenib ou trametinib suivie par le traitement combiné. Par ailleurs, l'activité spécifique du traitement combiné dabrafenib + trametinib dans les métastases cérébrales, antérieurement traitées ou non par radiothérapie et/ou chirurgie, est actuellement l'objet d'essais cliniques.

D'autres associations sont actuellement envisagées, voire déjà l'objet d'essais cliniques dont les résultats ne sont pas encore connus : association vemurafenib/inhibiteur de PI3K (BKM120), association anti-BRAF/anti-ERK [14], association traitement ciblé/immunothérapie [15-17] et en particulier association dabrafenib seul ou dabrafenib + trametinib et ipilimumab à la dose habituelle de 3 mg/kg, association dont la tolérance notamment hépatique semble nettement meilleure qu'avec le vemurafenib où l'élévation des ALAT s'était révélée très limitante, ou encore anticorps anti-PD-1 (MEDI 4736) associé à trametinib seul ou à la combinaison dabrafenib/trametinib.

Les schémas combinés ou séquentiels de ces différentes combinaisons dépendront de l'association et probablement du profil du patient et de sa maladie, sous la forme de véritables traitements "à la carte" de complexité croissante et qui ne seront peut-être manipulés à terme que par des hyperspécialistes.

Bibliographie

- MEHNERT JM, KLUGER HM. Driver mutations in melanoma: lessons learned from bench-to bedside studies. *Curr Oncol Rep*, 2012;14:449-457.
- EGGERMONT AM, SPATZ A, ROBERT C. Cutaneous melanoma. *Lancet*, 2014;383: 816-827.
- SULLIVAN RJ, FLAHERTY K. MAP kinase signaling and inhibition in melanoma. *Oncogene*, 2013;32:2373-2379.
- HOLDERFIELD M, DEUKER MM, McCORMICK F *et al*. Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF-mutated melanoma and beyond. *Nat Rev Cancer*, 2014;14: 455-456.
- KWONG LN, DAVIES MA. Targeted therapy for melanoma: rational combinatorial approaches. *Oncogene*, 2014;33:1-9.
- GRAZIA G, PENNA I, PEROTTI V *et al*. Towards combinatorial targeted therapy in melanoma: from pre-clinical evidence to clinical application. *Int J Oncol*, 2014; 45:929-949.
- MENZIES AM, LONG GV. Dabrafenib and trametinib, alone and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*, 2014;20:2035-2043.
- FLAHERTY KT, INFANTE JR, DAUD A *et al*. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*, 2012;367:1694-1703.
- LONG GV, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H *et al*. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*, 2014; 371:1877-1888.
- RIBAS A, GONZALEZ R, PAVLICK A *et al*. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAF(V600)-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol*, 2014;15:954-965.
- LARKIN J, ASCIERTO PA, DRÉNO B *et al*. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*, 2014;371:1867-1876.
- GOLDINGER SM, ZIMMER L, SCHULZ C *et al*. Dermatology Cooperative Oncology Group (DeCOG). Upstream mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway inhibition: MEK inhibitor followed by a BRAF inhibitor in advanced melanoma patients. *Eur J Cancer*, 2014;50:406-410.
- LEE CI, MENZIES AM, HAYDU LE *et al*. Features and management of pyrexia with combined dabrafenib and trametinib in metastatic melanoma. *Melanoma Res*, 2014;24:468-474.
- WONG DJ, ROBERT L, ATEFI MS *et al*. Antitumor activity of the ERK inhibitor SCH722984 against BRAF mutant, NRAS mutant and wild-type melanoma. *Mol Cancer*, 2014;13: 194.
- HU-LIESKOVAN S, ROBERT L, HOMET MORENO B *et al*. Combining targeted therapy with immunotherapy in BRAF-mutant melanoma: promise and challenges. *J Clin Oncol*, 2014;32:2248-2254.
- Cooper ZA, Juneja VR, Sage PT *et al*. Response to BRAF inhibition in melanoma is enhanced when combined with immune checkpoint blockade. *Cancer Immunol Res*, 2014;2:643-654.
- ASCIERTO PA, SIMEONE E, SILENI VC *et al*. Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: data from the Italian cohort of the ipilimumab expanded access program. *Cancer Invest*, 2014;32:144-149.

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

Prix Galien de la recherche pharmaceutique pour Hemangioli

Le Prix Galien récompense, chaque année, des innovations thérapeutiques récentes, mises à la disposition du public. Il est attribué à l'issue d'une évaluation par un comité indépendant d'experts et d'éminents spécialistes.

Pierre Fabre Dermatologie, filiale de Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, a été récompensée le 4 décembre 2014 par le Prix Galien (France) pour Hemangioli, solution orale pédiatrique de propranolol spécifiquement développée pour certains hémangiomes graves du nourrisson. Hemangioli a été successivement approuvé par les agences américaine (FDA) et européenne du médicament (EMA) en mars 2014 et avril 2014.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Pierre Fabre Dermatologie

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

Les mécanismes d'échappement aux thérapies ciblées : le point aujourd'hui

RÉSUMÉ : Les thérapies ciblées dirigées contre la voie MAP kinase constituent une avancée thérapeutique dans le mélanome. Toutefois, des résistances parfois *de novo* ou très souvent acquises, après plusieurs mois de traitement, sont observées.

Les mécanismes de résistance entraînent dans 80 % des cas à une réactivation de la voie MAP kinase, soit par un rétrocontrôle négatif de régulateurs de cette voie, soit par la survenue d'altérations génétiques les plus fréquentes étant les mutations de NRAS et la production de variants d'épissage de BRAFV600E. La voie PI3K/AKT peut également être activée, en particulier en cas de mélanome BRAFV600E, ce qui suggère l'intérêt de la coadministration d'inhibiteurs de BRAF et de la voie PI3K/AKT.

Ainsi, une meilleure compréhension des mécanismes impliqués devrait permettre d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients.



→ È. MAUBEC
Hôpital Bichat – Claude-Bernard,
PARIS.

Des mutations de BRAF sont identifiées dans environ 45 % des cas de mélanome. La plupart de ces mutations sont localisées au niveau du codon 600, et elles confèrent une sensibilité accrue aux inhibiteurs de BRAF et de MEK. BRAF est une protéine kinase sérine/thréonine appartenant à la famille RAF qui inclut ARAF, BRAF et CRAF. Les RAF kinases sont situées en aval des GTPases RAS et en amont de MEK et ERK. Habituellement, les GTPases RAS activent les protéines RAF qui transmettent leur signaux grâce à la formation d'homodimères RAF comme BRAF/BRAF et d'hétérodimères comme BRAF/ARAF. Dans les cellules tumorales, la kinase BRAFV600E active de façon constitutive la voie MAP kinase, ce qui aboutit à la prolifération et à la survie cellulaire.

L'administration d'inhibiteurs de BRAF (vemurafenib, dabrafenib,...)

conduit à une réponse rapide dans environ 50 % des cas et à un effondrement de l'activation de ERK. Les inhibiteurs de MEK ont également une activité antitumorale bien que les taux de réponse soient moindres. Des progressions d'emblée (sans réponse initiale) correspondant à des résistances intrinsèques sont observées. De plus, bien que l'administration des thérapies ciblant BRAF améliore la survie, la sélection de cellules non sensibles au traitement est à l'origine d'un échappement qui survient en général après 6 ou 7 mois de traitement.

Cette résistance est la conséquence de la réactivation de la voie MAP kinase par différents mécanismes, ou de la dérégulation de voies parallèles comme la voie PI3/AKT. La compréhension de ces mécanismes de résistance est importante afin de pouvoir proposer des alternatives thérapeutiques (*fig. 1*).

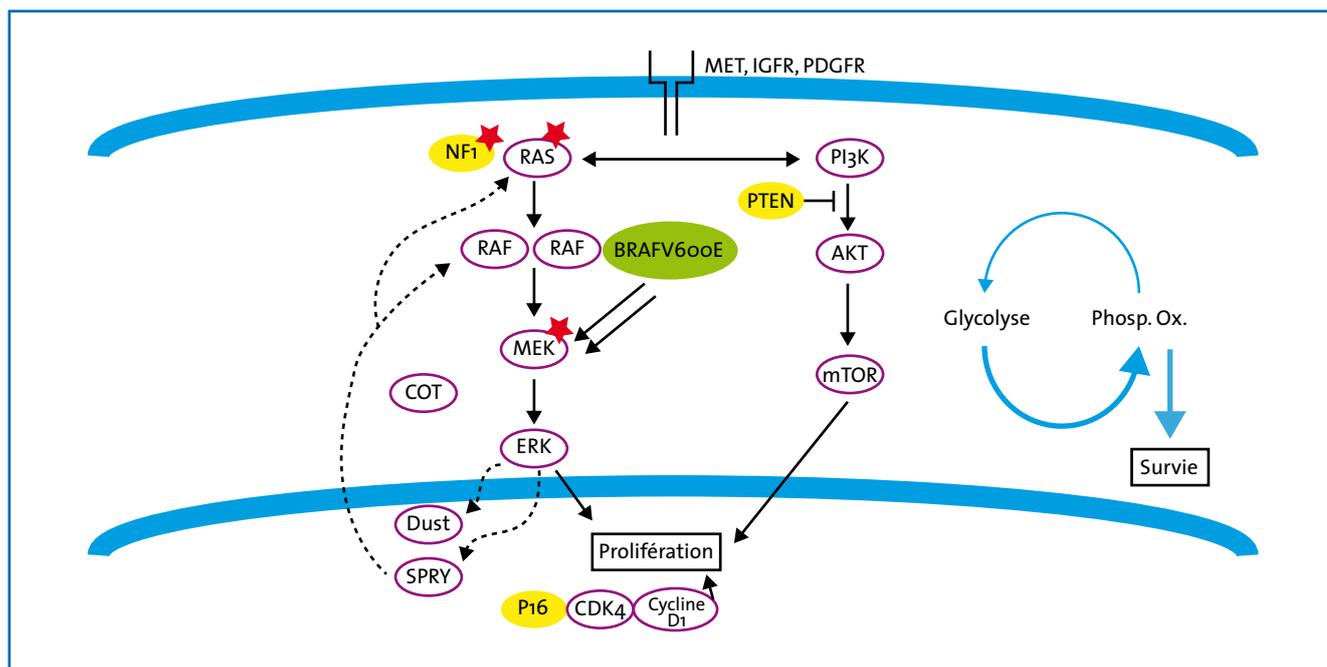


FIG. 1 : Mécanismes d'échappement aux thérapies ciblées dans le mélanome. RAS active à la fois la voie MAP kinase (RAS, RAF, MEK, ERK) et la voie PI3K/AKT. L'échappement peut être lié à la réactivation de la voie MAP kinase par la survenue d'une mutation de MEK, une mutation de RAS, une surexpression de COT, des variants d'épissage ou l'amplification de BRAF. NF1 inactivé entraîne l'activation de RAS, ce qui aboutit à la survie des cellules tumorales. La surexpression ou l'activation des récepteurs tyrosines kinases (PDGF, IGFR, MET) active ERK via RAS ou la voie PI3K/AKT.

Rétrocontrôle négatif des régulateurs de la voie MAP kinase induit par les inhibiteurs de BRAF

La réduction de l'activation de ERK induite par les inhibiteurs de BRAF conduit à la réduction de l'activité de régulateurs négatifs comme les protéines Sprouty et Dust qui régulent négativement la voie de signalisation MAP kinase au niveau de RAS, RAF et ERK. L'augmentation de l'activation de RAS qui en résulte est à l'origine d'une dimérisation de BRAF à l'origine d'une transactivation de RAF, puis d'une activation de MEK puis ERK [1-2].

Activation de la voie PI3K/AKT

La voie PI3K/AKT étant activée par RAS, elle peut constituer un mécanisme d'échappement aux inhibiteurs de BRAF. Dans un modèle murin de surexpression conditionnelle de BRAFV600E, les souris

exprimant BRAFV600E développent des lésions mélanocytaires bénignes lorsque PTEN n'est pas inactivé et des mélanomes d'emblée métastatiques en cas d'inactivation de PTEN [3]. Dans des modèles de cultures cellulaires humaines, les lignées résistantes aux inhibiteurs de BRAF ont des taux élevés d'AKT phosphorylé [4] pouvant être liés dans certains cas à une activation de récepteurs tyrosines kinase comme MET et IGFR [5-7].

La coadministration de produits ciblant la voie AKT/mTOR ou MET/IGFR peut restaurer la sensibilité de lignées résistantes aux inhibiteurs de BRAF/MEK [5, 7, 8]. Des interactions entre les cellules tumorales et leur microenvironnement peuvent aussi contribuer à la résistance par la production d'HGF qui active MET, conduisant à l'activation des voies MAP kinase et PI3K/AKT. Chez l'homme, une inactivation de PTEN, par mutation ou délétion, est observée dans 13 % des cas d'une série de 121 mélanomes et dans

presque la moitié (44 %) des mélanomes présentant une mutation de BRAF, alors qu'elle est rare en cas de mutation de NRAS [9]. La perte de PTEN est associée à un délai sans rechute moins bon dans l'étude de Nathanson [10]. Ces données suggèrent l'intérêt de développer des traitements qui ciblent la voie AKT/mTOR et les récepteurs tyrosines kinases activant la voie AKT/mTOR.

Altérations génétiques qui réactivent la voie MAP kinase

Les deux altérations génétiques les plus fréquentes sont la survenue de mutations de NRAS et de variants d'épissage de BRAF, mais de nombreux autres mécanismes peuvent être également impliqués.

1. Mutations de NRAS

La survenue d'une mutation de NRAS entraîne l'activation de la voie de signa-

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

lisation MAP kinase avec une augmentation de la dimérisation de RAF et la transactivation des dimères de RAF, puis l'activation de ERK si le traitement par inhibiteur de BRAF est poursuivi [6]. Un traitement par MEK inhibiteurs ou l'administration d'un inhibiteur de HSP90 pourrait être intéressant dans le contexte.

2. Variant d'épissage de BRAFV600E

Ce variant d'épissage aboutit à une forme tronquée de la protéine BRAF dont l'interaction avec RAS est augmentée, conduisant à la formation de dimères entre la forme tronquée BRAF et la forme sauvage de RAF. L'inhibiteur de BRAF induit la transactivation et réactivation de la voie MAP kinase [1, 2].

3. Activation de récepteurs tyrosine kinase

L'activation de récepteurs tyrosine kinase comme MET, mais possiblement aussi IGFR et PDGFR, peut conduire à l'activation de la voie MAP kinase [5].

4. Augmentation de l'expression de COT

COT codé par le gène MAP3K8, agoniste de la voie MAP kinase, active ERK à travers un mécanisme dépendant de MEK et sa surexpression, est impliquée dans la résistance *de novo* ou acquise aux inhibiteurs de BRAF et de MEK [11].

5. Augmentation du nombre de copies de l'allèle BRAFV600E

Une augmentation du nombre de copies de BRAFV600E a été observée chez l'homme et dans des modèles animaux. Elle est impliquée dans la résistance aux inhibiteurs de BRAF et de MEK [1, 2].

6. Inactivation de NF1

Le gène suppresseur de tumeur NF1 inhibe l'activation de RAS. Ainsi, dans les tumeurs où NF1 est inactivé, on

observe une activation de RAS et de la voie d'aval MAP kinase. Chez la souris, en présence de mutations de BRAF et NF1, on observe une prolifération mélanocytaire nettement accrue et la survenue plus fréquente de mélanomes. Cette coopération des altérations de NF1 avec les mutations de BRAF semble reposer sur la modulation de la sénescence induite par l'oncogène BRAF [12]. Les mutations de NF1 induisent également une activation de la voie PI3K/AKT. L'addition d'un inhibiteur de la voie mTOR peut ainsi restaurer la sensibilité aux inhibiteurs de BRAF. Ce mécanisme de résistance peut être présent *de novo* ou être acquis sous inhibiteurs de BRAF.

7. Inactivation de CDKN2A

Des mutations du gène suppresseur de tumeur CDKN2A sont observées quel que soit le statut mutationnel BRAF et NRAS dans environ 20 % des mélanomes [9]. Dans l'étude de Nathanson [10], la perte de CDKN2A est associée à une moins bonne DFS chez les patients ayant une mutation somatique de BRAF. De même, une amplification de la cycline D1 (CCND1) est associée à une moins bonne DFS chez ces patients. Cela suggère l'intérêt potentiel de thérapies ciblant CDKN2A.

8. Mutations de MEK

Les mutations de MEK sont essentiellement des mutations MEK1P¹²⁴ observées chez 10 % des patients naïfs de traitement d'après les données d'une série de 123 patients présentées à l'ASCO en 2014 (Carlino MS *et al.* *J Clin Oncol*, 32:5s,2014; abstr 9004). Elles sont associées à une moins bonne réponse aux inhibiteurs de BRAF et de MEK et aussi à une moins bonne PFS. Les cellules tumorales double mutées BRAFV600MEK1P124 sont moins sensibles aux inhibiteurs de BRAF, et inhibent moins bien la phosphorylation de ERK que les cellules BRAFV600MEK1WT. Les cellules

tumorales BRAFV600MEK1P124 et BRAFV600MEK1^{WT} sont sensibles aux inhibiteurs de MEK et aux inhibiteurs de ERK de façon similaire, suggérant que les patients ayant ces mutations pourraient être traités avec des inhibiteurs de ERK/MEK. Des mutations acquises de MEK ont également été rapportées et sont associées à une résistance à la combinaison d'inhibiteurs de MEK/BRAF [13].

9. Mutation de RAC1 P29S

Il a été montré par des études de séquençage d'exome que les mutations oncogéniques de RAC1 surviennent chez 4-9 % des sujets atteints de mélanome. RAC1 appartient à la famille Rho de protéines de liaison au GTP impliquées dans la tumorigenèse. Une étude sur des lignées cellulaires a montré que les lignées cellulaires comportant le variant RAC1 P29S sont résistantes aux inhibiteurs de RAF : elles présentent sous inhibiteur de BRAF une viabilité accrue, une réduction de l'apoptose et une augmentation de la croissance tumorale *in vivo* [14]. RAC1 pourrait être un facteur prédictif de résistance au traitement, et doit être évalué comme tel chez l'homme.

Régulation du métabolisme oxydatif

Récemment, un autre mécanisme de résistance a été identifié : il s'agit de la dérégulation de processus métaboliques qui conduisent à la progression tumorale. Ainsi, il a été montré que les cellules tumorales BRAFV600E développaient une phosphorylation oxydative (via MITF et le facteur mitochondrial PGC1 α) qui entraînait la survie cellulaire en présence d'un inhibiteur de BRAF [15]. Cette dépendance vis-à-vis de la phosphorylation oxydative dans les mélanomes traités avec des inhibiteurs de BRAF suggère que les inhibiteurs mitochondriaux devraient être évalués en association avec des inhibiteurs de la voie de BRAF *in vivo*.

Conclusion

Les mécanismes d'échappement aux thérapies ciblées dans le mélanome sont multiples, mais aboutissent le plus souvent à une réactivation de la voie MAP kinase. Il existe également des mécanismes de résistance indépendant de la voie MAP kinase passant le plus souvent par une activation de la voie PI3K/AKT. Ces mécanismes sont d'autant plus complexes que plusieurs mécanismes peuvent être impliqués à la fois, et parce qu'il existe également une hétérogénéité de ces mécanismes au sein d'une même tumeur. Bien que les progrès technologiques récents de séquençage aient contribué à la découverte de nouveaux mécanismes, il est vraisemblable qu'une partie de ces mécanismes reste à identifier. Leur identification nécessite du matériel tumoral prélevé avant l'initiation du traitement et, si possible, lors de la survenue d'un échappement thérapeutique. La meilleure compréhension de ces mécanismes devrait contribuer à ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Bibliographie

1. POULIKAKOS PI, ZHANG C, BOLLAG G *et al.* RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature*, 2010;464:427-430.
2. POULIKAKOS PI, SOLT DB. Resistance to MEK inhibitors: should we co-target upstream? *Sci Signal*, 2011;4:pe16.
3. DANKORT D, CURLEY DP, CARLIDGE RA *et al.* Braf(V600E) cooperates with Pten loss to induce metastatic melanoma. *Nat Genet*, 2009;41:544-552.
4. SHAO Y, APLIN AE. Akt3-mediated resistance to apoptosis in B-RAF-targeted melanoma cells. *Cancer Res*, 2010;70:6670-6681.
5. STRAUSSMAN R, MORIKAWA T, SHEE K *et al.* Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature*, 2012;487:500-504.
6. NAZARIAN R, SHI H, WANG Q *et al.* Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature*, 2010;468:973-977.
7. VILLANUEVA J, VULTUR A, LEE JT *et al.* Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell*, 2010;18:683-695.
8. ATEFI M, VON EUW E, ATTAR N *et al.* Reversing melanoma cross-resistance to BRAF and MEK inhibitors by co-targeting the AKT/mTOR pathway. *PLoS ONE*, 2011;6:e28973.
9. HODIS E, WATSON IR, KRYUKOV GV *et al.* A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*, 2012;150:251-263.
10. NATHANSON KL, MARTIN AM, WUBBENHORST B *et al.* Tumor genetic analyses of patients with metastatic melanoma treated with the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436). *Clin Cancer Res*, 2013;19:4868-4878.
11. JOHANNESSEN CM, BOEHM JS, KIM SY *et al.* COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature*, 2010;468:968-972.
12. MAERTENS O, JOHNSON B, HOLLSTEIN P *et al.* Elucidating distinct roles for NF1 in melanomagenesis. *Cancer Discov*, 2013;3:338-349.
13. WAGLE N, EMERY C, BERGER MF *et al.* Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. *J Clin Oncol*, 2011;29:3085-3096.
14. WATSON IR, LI L, CABECEIRAS PK *et al.* The RAC1 P29S Hotspot Mutation in Melanoma Confers Resistance to Pharmacological Inhibition of RAF. *Cancer Res*, 2014;74:4845-4852.
15. HAQ R, SHOAG J, ANDREU-PEREZ P *et al.* Oncogenic BRAF regulates oxidative metabolism via PGC1 α and MITF. *Cancer Cell*, 2013;23:302-315.

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

Ialugen Advance

Activement impliqués dans la mutation du monde de la beauté, les laboratoires Genévrier mettent à disposition sur le marché une nouvelle gamme: ialugen advance, une nouvelle gamme anti-âge de cosmétiques.

En vieillissant, l'aspect de la peau se modifie. Le collagène, l'élastine et l'acide hyaluronique qui lui confèrent résistance, élasticité et souplesse diminuent, et les rides apparaissent. Plus fine, moins élastique, moins ferme, la peau demande des soins nutritifs particuliers.

Pour lutter contre les effets de l'âge, la nouvelle gamme de soins anti-âge ialugen advance à l'acide hyaluronique avec ingrédients jeunesse synergiques convient à tous types de peaux, jeunes et matures.

Elle se décline en cinq références :

- Soins effet combleur haute précision sans injection,
- Capsules anti-âge revitalisantes,
- Crème anti-âge régénérante,
- Brume régénérescence,
- Crème capital jeunesse photoprotect (commercialisation prévue en 2015).

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Genévrier

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

Traitement des métastases cérébrales

RÉSUMÉ : La survenue de métastases cérébrales dans le mélanome altère de façon majeure le pronostic. Une prise en charge précoce et adaptée est essentielle et devra faire l'objet d'une discussion collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Chez les patients paucimétastatiques, un traitement focal par chirurgie ou radiothérapie stéréotaxique sera envisagé en priorité, plus ou moins associé à un traitement général en fonction du contexte clinique.

À l'inverse, chez les patients multimétastatiques, devra se discuter en première intention un traitement systémique, idéalement dans le cadre d'un essai thérapeutique. Le recours aux soins de support, dispensés en parallèle de ces prises en charges oncologiques spécifiques, est indispensable.



→ M. BERTRAND¹, E. GIRARD¹,
E. LE RHUN², L. MORTIER¹

¹ Service de Dermatologie,
Hôpital Claude-Huriez, CHRU LILLE.

² Service de Neuro-Oncologie,
Hôpital Roger-Salengro, CHRU LILLE.

A l'instar des cancers pulmonaires et mammaires, la survenue de métastases cérébrales dans le mélanome n'est pas rare. L'incidence de ces lésions varie selon les essais cliniques entre 15 et 50 %.

Avant toute prise en charge thérapeutique, un bilan lésionnel est nécessaire pour évaluer la maladie cérébrale et extracérébrale. Sauf contre-indication ou refus du patient, un scanner thoraco-abdomino-pelvien ainsi qu'une IRM cérébrale devront être réalisés.

Il sera également nécessaire de déterminer le statut BRAF, NRAS et KIT du mélanome en biologie moléculaire, idéalement à partir du matériel tumoral d'une lésion secondaire.

Comme pour chaque cancer, les modalités de prise en charge seront discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire. Trois grandes options thérapeutiques doivent alors être envisagées :

– traitements focaux :

- chirurgie à visée curative ou symptomatique ;
- radiothérapie (stéréotaxique et encéphalique totale) ;

– traitement systémique (thérapie ciblée, immunothérapie et chimiothérapie) ;

– soins palliatifs.

Traitements focaux

La chirurgie et l'irradiation en condition stéréotaxique sont le fondement du traitement focal des patients oligométastatiques sur le plan cérébral [1] (fig. 1).

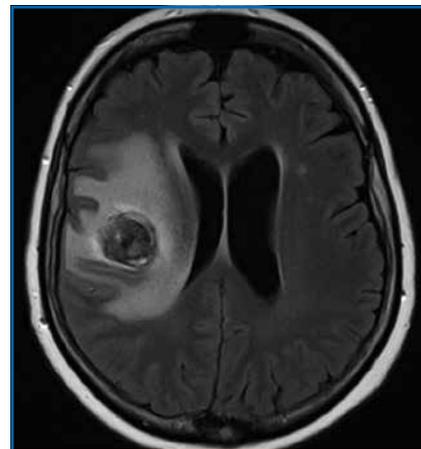


FIG. 1 : IRM cérébrale en flair : métastase cérébrale unique hémorragique avec effet de masse sur le ventricule latéral droit et les sillons corticaux, apparaissant en hyposignal flair.

1. Chirurgie

Le traitement chirurgical peut être envisagé à titre curatif ou palliatif pour améliorer la qualité de vie du patient.

• À visée curative

L'objectif est de traiter l'ensemble des lésions secondaires du malade. L'intervention neurochirurgicale doit permettre une exérèse complète de la lésion et, si possible, avec une marge de sécurité. L'examen histologique de la pièce opératoire ainsi que la réalisation d'une IRM postopératoire renseigneront sur le caractère complet ou non de l'exérèse. Une exérèse en bloc, lorsque celle-ci est réalisable, doit être préférée notamment pour les lésions de petite taille afin de limiter le risque de récurrence locale et leptoméningée.

• À visée palliative

L'objectif est de maintenir la qualité de vie du patient. L'indication opératoire devra être discutée schématiquement dans trois situations :

- en présence d'une lésion menaçant le pronostic vital immédiat ;
- en présence d'un déficit que l'on espère pouvoir améliorer par la chirurgie ;
- en présence d'une lésion, même de petite taille, qui pourrait devenir rapidement symptomatique voire létale (tronc cérébral).

2. Radiothérapie

Que ce soit en curatif ou en palliatif, la place de la radiothérapie dans la prise en charge des métastases cérébrales est essentielle. Selon les indications, les techniques d'irradiation diffèrent.

• Radiothérapie en condition stéréotaxique

C'est principalement dans une démarche curative que cette technique

d'irradiation de haute précision doit être réalisée. On distingue :

- la radiochirurgie (séance unique d'irradiation) et
- la radiothérapie hypofractionnée (plusieurs séances d'irradiation).

En présence d'une métastase cérébrale unique et de petite taille, on privilégiera la radiochirurgie. Devant une lésion de plus de 3 cm ou à proximité d'une zone fonctionnelle à risque ou en cas d'irradiation antérieure, on optera plutôt pour la radiothérapie hypofractionnée.

• Radiothérapie encéphalique totale

La place de l'irradiation encéphalique totale doit être discutée chez tous les patients symptomatiques car elle reste une référence pour le contrôle local et le traitement symptomatique malgré ses effets néfastes sur les fonctions cognitives.

Traitements systémiques

Un essai thérapeutique doit être systématiquement proposé dès que cela est possible. Que ce soit une immunothérapie, une thérapie ciblée ou une chimiothérapie, l'indication d'un traitement systémique doit être discutée chez les patients présentant plusieurs lésions cérébrales et/ou extracérébrales en bon état général ou en complément d'un traitement focal (**fig. 2**).

1. Thérapies ciblées

• Anti-RAF

En présence d'une mutation BRAF, l'indication d'une thérapie ciblée anti-RAF doit être discutée (**tableau I**).

Le dabrafénib est la première molécule à avoir été évaluée dans cette indication chez 172 patients ayant des métastases cérébrales asymptomatiques.

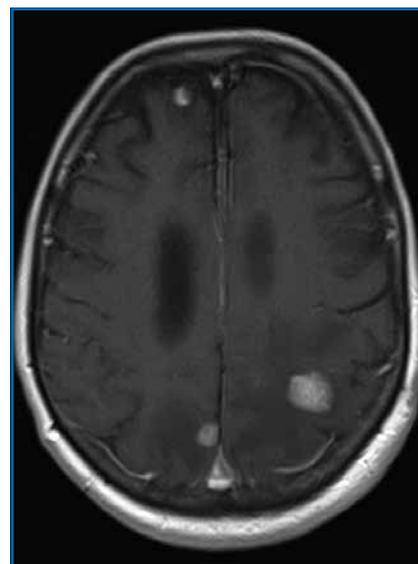


FIG. 2 : IRM cérébrale en T1 avec injection de gadolinium : métastases cérébrales multiples apparaissant en hypersignal.

89 patients étaient indemnes de traitement (cohorte A), et 83 avaient bénéficié d'un traitement local (cohorte B). 139 sujets avaient une mutation V600E et 33 une mutation V600K. Le taux de contrôle de la maladie cérébrale était respectivement de 81 % en l'absence de traitement focal antérieur et de 89 % lorsqu'un traitement local avait dû être réalisé (chirurgie, radiothérapie stéréotaxique ou encéphalique totale). Le taux de réponse intracrânienne était de 39 % dans la cohorte A et de 31 % dans la cohorte B chez les sujets V600E mutés et respectivement de 7 % et de 22 % chez les patients V600K mutés. Des effets secondaires ont été notés chez 141 sujets (82 %) et de grade ≥ 3 chez 38 sujets (22 %) **figure 3** [2].

En ce qui concerne le vémurafénib, son efficacité semble superposable à celle du dabrafénib dans la prise en charge des localisations secondaires cérébrales [3, 4]. L'action du dabrafénib et du vémurafénib sur les métastases cérébrales est donc confirmée, y compris sur celles en progression après radiothérapie ou chirurgie, avec un profil de tolérance acceptable.

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

Patients BRAF mutés présentant des métastases cérébrales (n = 172)	Taux de contrôle de la maladie cérébrale	Taux de réponse intracrânienne V600E muté	Taux de réponse intracrânienne V600K muté
Absence de traitement antérieur (n = 89). Cohorte A	81 %	39 %	7 %
Traitement focal antérieur (n = 83). Cohorte B	89 %	31 %	22 %

TABLEAU 1 : Efficacité du dabrafénib dans les métastases cérébrales.

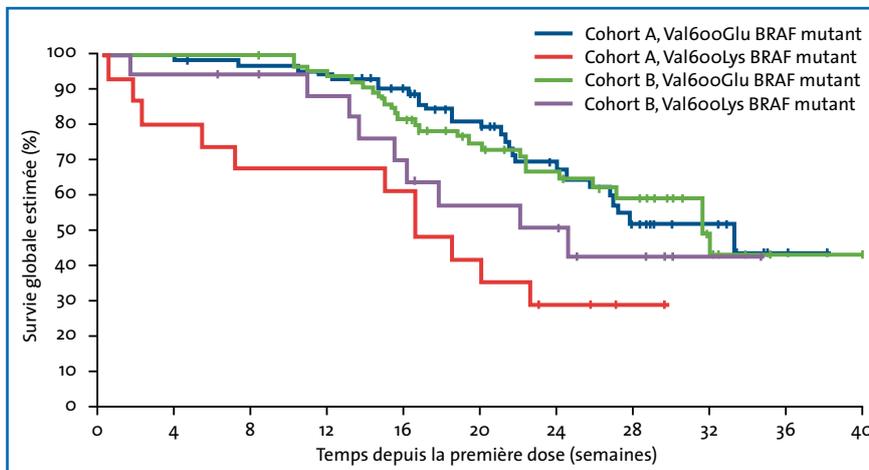


FIG. 3 : Courbe de survie globale des patients ayant des métastases cérébrales traités par dabrafénib (d'après Long GV, 2012) [2].

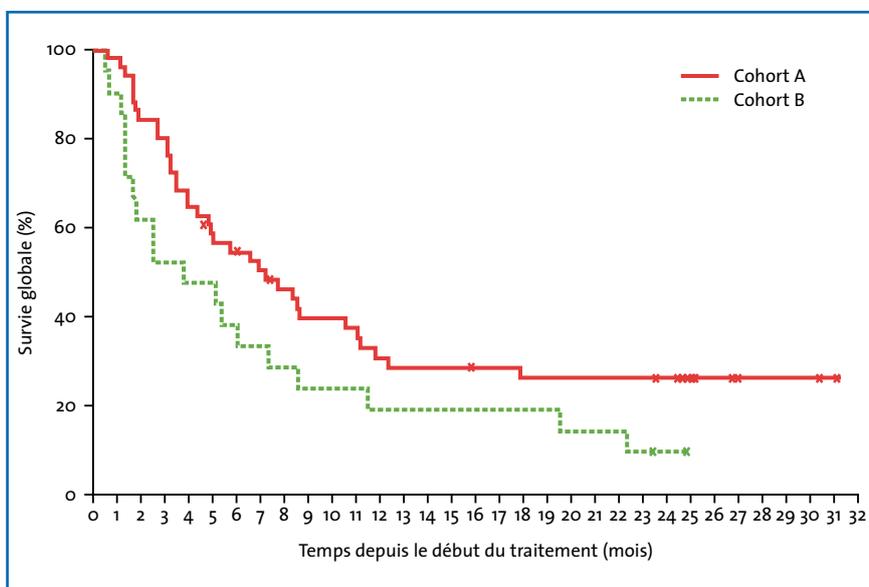


FIG. 4 : Courbe de survie globale des patients ayant des métastases cérébrales traités par ipilimumab (cohorte A : sujets asymptomatiques, cohorte B : sujets symptomatiques traités par corticoïdes).

Les traitements systémiques et focaux peuvent être associés si besoin, notamment chez les patients symptomatiques. Il faut néanmoins rester très prudent sur l'association radiothérapie encéphalique et thérapie ciblée en raison du risque de neurotoxicité et de radionécrose [5, 6].

• **Anti-MEK et association anti-RAF et anti-MEK**

La survenue d'un échappement thérapeutique chez les patients traités par inhibiteur de BRAF est fréquente et vient grever le pronostic. Les anti-MEK (tramétinib et sélumétinib), qui permettent en monothérapie un allongement de la survie globale [7] et de la survie sans récurrence [8], ont été testés en association aux inhibiteurs de BRAF. À ce jour, il n'y a pas de données spécifiques sur cette combinaison dans la prise en charge des métastases cérébrales, mais des études sont en cours.

2. Immunothérapie

• **Ipilimumab**

Cet anti-CTLA-4 a été testé dans une étude ouverte de phase II chez 72 patients atteints de métastases cérébrales (fig. 4) [9]. Quatre injections d'ipilimumab à 10 mg/kg étaient administrées en induction suivies d'un traitement d'entretien, consistant en une injection toutes les 12 semaines à partir de la 24^e semaine chez les patients répondeurs ou stables n'ayant pas présenté de toxicité sévère. Le taux de contrôle de la maladie cérébrale à 12 semaines était faible : de 18 % chez les patients neurologiquement asymptomatiques (51 sujets = cohorte A) et de 5 % chez les patients symptomatiques recevant une dose stable de corticoïde (21 sujets = cohorte B). Les toxicités observées étaient similaires à celles décrites chez les patients traités par ipilimumab sans métastase cérébrale : fatigue, diarrhée, nausées, céphalées, éruption cutanée, prurit.

L'association de la fotémustine (100 mg/m², toutes les semaines pendant 3 semaines puis toutes les 3 semaines) à l'ipilimumab (4 perfusions à 10 mg/kg) a également été testée dans une étude ouverte chez 86 patients suivis pour un mélanome non résectable ou métastatique, dont 20 avec des métastases cérébrales. Un contrôle de la maladie a été obtenu chez 46 % de l'ensemble des sujets et chez 50 % en cas de métastases cérébrales [10]. Cette association semble donc intéressante mais au prix d'une toxicité majeure (de grade 3 ou 4 chez plus de 50 % des patients).

Une étude rétrospective a été menée chez 77 patients métastatiques avec lésion cérébrale traitée par radiothérapie stéréotaxique [11]. Parmi eux, 35 % avaient également reçu de l'ipilimumab. La survie médiane dans ce groupe était de 21,3 mois *versus* 4,9 mois chez les patients n'ayant pas été traités par ipilimumab (fig. 5). Le taux de survie à 2 ans était de 47,2 % dans le groupe ipilimumab *versus* 19,7 % sans ipilimumab. Cette augmentation de survie demeurerait significative après ajustement pour le *performance status*.

• Anti-PD1

L'anti-PD1, anticorps monoclonal humain se fixant sur le récepteur PD1 présent à la surface de certains lymphocytes T activés, bloque un frein physiologique de la réponse immune contre les cellules tumorales.

Une étude de phase 1 sur le nivolumab a rapporté des résultats prometteurs avec un taux de réponse objective de 41 % à la posologie de 3 mg/kg et un délai de réponse assez court de l'ordre de 8 semaines pour un profil de toxicité acceptable [12]. Pour le lambrolizumab, le taux de réponse toutes doses confondues était de 38 % et s'élevait à 52 % lorsque la posologie était de 10 mg/kg [13].

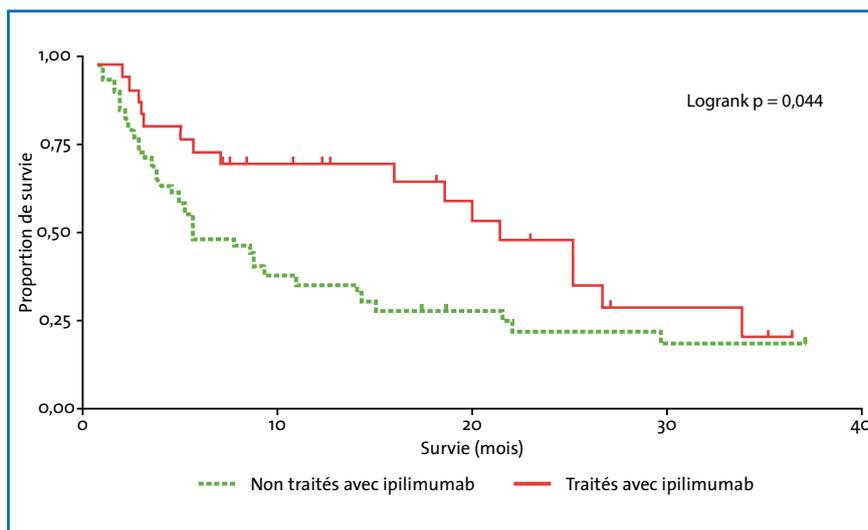


Fig. 5 : Courbe de survie de Kaplan-Meier montrant une survie médiane de 21,3 mois chez les patients traités par ipilimumab contre 4,9 mois chez ceux sans ce traitement (d'après Knisely JPS, 2012) [11].

Bien que nous ne disposions pas de données spécifiques sur l'efficacité intracérébrale des anti-PD1, l'efficacité de cette immunothérapie mérite d'être évaluée dans cette indication au vu des résultats intéressants obtenus dans le contrôle de la maladie extracérébrale.

3. Chimiothérapies

• Systémique

En cas d'échappement thérapeutique aux thérapies ciblées chez les patients BRAF mutés et à l'immunothérapie chez les non mutés, l'indication d'une chimiothérapie doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

En raison d'un bon passage de la barrière hémato-encéphalique, le temodal et la fotémustine sont prescrits en priorité chez les malades présentant des métastases cérébrales de mélanome.

>>> Temodal : hors AMM dans le mélanome, cet agent alkylant peut être prescrit seul ou en association à la radiothérapie avec une survie globale variant entre 2 et 8 mois et un taux de réponse objective inférieur à 10 % [14].

>>> Fotémustine : habituellement utilisée à la posologie de 100 mg/m² à J1, J8, J15 et J56 puis toutes les 3 semaines, les taux de réponse de cette chimiothérapie sont également inférieurs à 10 % [15].

• Intrathécale

En cas d'atteinte leptoméningée, une chimiothérapie intrathécale peut être proposée [16].

Soins de support

Les soins de support visent à améliorer la qualité de vie des patients bénéficiant ou non de traitements oncologiques spécifiques. Après évaluation des souhaits du patient et de son entourage, l'objectif est de proposer un soutien moral, physique, social et spirituel.

En cas de métastases cérébrales, les principaux symptômes rencontrés sont :
– l'hypertension intracrânienne. L'administration de corticoïdes à dose élevée (1,5 à 2 mg/kg/j) par voie orale ou intraveineuse est importante dans la phase aiguë et symptomatique. En entretien, on pourra maintenir une dose minimale efficace ;

LE DOSSIER

Mélanome : actualités

– l'épilepsie. Il n'y a pas d'indication à proposer à titre systématique de traitement préventif. Néanmoins, toute crise doit conduire à la mise en route d'un traitement anticomitial au long cours. En ce qui concerne la conduite automobile, seule la commission de permis de la préfecture est apte à autoriser ou non la reprise de la conduite [1].

Malgré l'arrivée de nouvelles thérapeutiques sur le marché, la prise en charge des métastases cérébrales de mélanome reste complexe. Elle doit faire l'objet d'un dialogue constant et d'une coordination parfaite entre les différentes équipes médicales impliquées.

Bibliographie

- Référentiel ANOCEF. Mai 2014.
- LONG GV, TREFZER U, DAVIES MA *et al.* Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012;13:1087-1095.
- DUMMER R, GOLDINGER SM, TURTSCHI CP *et al.* Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990, 2014;50:611-621.
- FLAHERTY L, HAMID O, LINETTE G *et al.* A single-arm, open-label, expanded access study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma in the United States. *Cancer J Sudbury Mass*, 2014;20:18-24.
- BOUSSEMART L, BOIVIN C, CLAVEAU J *et al.* Vemurafenib and radiosensitization. *JAMA Dermatol*, 2013;149:855-857.
- DUCASSOU A, DAVID I, DELANNES M *et al.* Radiosensitization induced by vemurafenib. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*, 2013;17:304-307.
- FLAHERTY KT, ROBERT C, HERSEY P *et al.* Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2012;367:107-114.
- ROBERT C, DUMMER R, GUTZMER R *et al.* Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study. *Lancet Oncol*, 2013;14:733-740.
- MARGOLIN K, ERNSTOFF MS, HAMID O *et al.* Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012;13:459-465.
- DI GIACOMO AM, ASCIERTO PA, PILLA L *et al.* Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2012;13:879-886.
- KNISELY JPS, YU JB, FLANIGAN J *et al.* Radio-surgery for melanoma brain metastases in the ipilimumab era and the possibility of longer survival. *J Neurosurg*, 2012;117:227-233.
- TOPALIAN SL, SZNOL M, McDERMOTT DF *et al.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2014;32:1020-1030.
- HAMID O, ROBERT C, DAUD A *et al.* Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*, 2013;369:134-144.
- AGARWALA SS, KIRKWOOD JM, GORE M *et al.* Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2004;22:2101-2107.
- JACQUILLAT C, KHAYAT D, BANZET P *et al.* Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer*, 1990;66:1873-1878.
- PAPE E, DESMEDT E, ZAÏRI F *et al.* Leptomeningeal metastasis in melanoma: a prospective clinical study of nine patients. *Vivo Athens Greece*, 2012;26:1079-1086.

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

Acnétrait, capsule molle

Acnétrait, capsule molle est de l'isotrétinoïne indiquée dans le traitement des acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.

Acnétrait, capsule molle est disponible sous 4 dosages :

>>> trois spécialités génériques de Roaccutane, capsule molle

- Acnétrait Gé 5 mg
- Acnétrait Gé 10 mg
- Acnétrait Gé 20 mg

>>> une spécialité non générique: Acnétrait 40 mg

Ses quatre packagings permettent une différenciation très nette des dosages et sont facilement identifiables.

Ces médicaments nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement et font l'objet d'un Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) chez les femmes en âge de procréer.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Arrow

Urticaire chronique : actualités physiopathologiques et retentissement sur la prise en charge

RÉSUMÉ : L'urticaire chronique résulte d'une réponse excessive des mastocytes cutanés à des stimuli usuels (physiques, psychologiques, médicamenteux, infectieux, etc.). Les causes de la diminution du seuil de dégranulation restent hypothétiques.

En cas d'atopie ou d'auto-immunité (anticorps antirécepteurs aux IgE notamment), une préactivation du mastocyte est évoquée. Dans les formes sévères, un défaut de régulation met au premier plan la phase tardive de la dégranulation mastocytaire avec infiltration dermique polymorphe, production de cytokines pro-inflammatoires, plus rarement de bradykinine et parfois activation de la coagulation.

L'efficacité des anti-H1 à dose AMM est relativisée par des études récentes. Après avoir corrigé les causes classiques d'échec (défaut d'observance, prise de corticoïdes, etc.), le clinicien peut s'appuyer sur les recommandations européennes, mais aussi les données biologiques et éventuellement histologiques, pour choisir une alternative thérapeutique.

La compréhension du mécanisme d'action de l'omalizumab, traitement de recours efficace mais coûteux, donnera probablement un éclairage nouveau à la physiopathologie de l'urticaire chronique.



→ F. AUGÉY¹, A. NOSBAUM¹,
J.-F. NICOLAS², F. BERARD²

¹ Service d'Immunologie clinique et Allergologie, Hospices Civils de Lyon, PIERRE-BÉNITE.

² INSERM U851, LYON.

Après une période confuse de bilans paracliniques exhaustifs dans le but de rechercher une cause curable et notamment infectieuse ou allergique, la physiopathologie et la prise en charge de l'urticaire chronique (UC) s'apparentent de plus en plus à celles des autres maladies inflammatoires cutanées. L'UC est, comme le psoriasis et la dermatite atopique, multifactorielle :

- des **facteurs génétiques** constituent le "terrain" de la maladie. Une association significative avec le groupe HLA-DR4 a par exemple été rapportée dans les UC auto-immunes ;

- des **facteurs environnementaux** (traumatismes, stress physique ou psychologique, médicaments, infections, aliments) sont principalement responsables des poussées ;

- les **facteurs immunologiques et inflammatoires** font l'objet de cette mise au point.

Le mastocyte reste la cellule clé de l'UC

Le mastocyte est une cellule "primitive" délivrant un signal de danger après activation d'un ou plusieurs de ses nombreux récepteurs membranaires : récepteurs pour le complément et ses fractions, pour des cytokines et chimiokines que produisent en particulier les lymphocytes T activés. Les *Toll-like receptors* (TLR), également présents à la surface du mastocyte, sont capables de lier des micro-organismes. Enfin, la présence de récepteurs aux neuropeptides et neuromédiateurs

REVUES GÉNÉRALES

Urticaire

explique le rôle important du stress dans cette pathologie.

Toute personne exposée de manière intense à ces signaux aura de manière normale une activation mastocytaire, aboutissant à sa dégranulation et donc éventuellement une poussée d'urticaire. Près de 1 % de la population a, pendant une période plus ou moins longue, une activation inappropriée des mastocytes et souffre d'UC. La raison en est encore mystérieuse, le mastocyte étant loin d'avoir livré tous ses secrets, notamment des voies de signalisation intracellulaire.

Une préactivation du mastocyte pourrait, en toute hypothèse, être favorisée par :

- le terrain auto-immun et notamment les anticorps antirécepteurs de forte affinité pour les IgE (FcεRI) constatés dans environ 40 % des UC et objets de nombreuses études [1];
- le terrain atopique, noté dans les mêmes proportions (40 % dans l'UC, un peu moins de 30 % de la population française [(2)].

L'efficacité souvent spectaculaire de l'omalizumab, anticorps monoclonal humanisé se fixant aux IgE, évoque l'existence d'autres mécanismes. Le bénéfice, indépendant du taux initial d'IgE dans l'UC, survient dans un délai de quelques heures peu compatible avec une modulation des anticorps anti-FcεRI [3].

Du mastocyte à l'infiltrat polymorphe et à l'inflammation

L'activation du mastocyte comporte classiquement trois phases, les deux dernières phases ne s'exprimant pas cliniquement dans les urticaires simples :

- immédiate avec "dégranulation" et relargage de médiateurs préformés (histamine ++, sérotonine, héparine et même TNFα...), responsable en quelques minutes de la vasodilatation et de l'extravasation plasmatique;

intermédiaire: synthèse de prostaglandines et leucotriènes (notamment B4) à partir des phospholipides membranaires qui est maximale 3 à 6 heures après la dégranulation initiale;

- tardive : au-delà de 6 heures, le mastocyte produit de nombreuses cytokines (dont IL1, IL6, TGFβ, TNFα...) et chimiokines permettant le recrutement de cellules de l'inflammation dans le derme.

Cet infiltrat à prédominance péri-capillaire, plus ou moins intense, comporte à des degrés divers des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et des cellules mononucléées, principalement des lymphocytes T CD4+ [4].

Il est observé surtout dans les formes sévères d'UC où la résistance aux anti-H1 est le point clé. Sur le plan clinique, les œdèmes des extrémités (angio-œdèmes) sont souvent au premier plan et les signes généraux fréquents (asthénie, fièvre, arthralgies, myalgies, céphalées, oppression rétrosternale, signes digestifs). Leur présence, observée dans 14 % des UC "tout-venant" [5], peut faire poser par excès le diagnostic de maladie de système. De véritables images de vasculite lymphocytaire ou leucocytoclasique (avec altérations des parois endothéliales) ne sont, il est vrai, pas exceptionnelles dans cette situation [6], suggérant un continuum histologique entre l'UC commune et la vasculite urticarienne de McDuffie [7]. La présence dans le derme d'immunoréactants par immunofluorescence directe élimine en théorie une simple UC.

Le polynucléaire éosinophile (PNE) jouerait un rôle important dans les formes sévères en pérennisant l'inflammation. Il est capable d'activer les mastocytes via la production de NGF (*nerve growth factor*) et de protéines cationiques (MBP, ECP) et coopère avec les lymphocytes T [8]. Les plaquettes ont un rôle pro-inflammatoire bien connu, peu étudié cependant dans l'UC.

L'inflammation est objectivée par l'élévation de marqueurs sériques, corrélée à la sévérité: CRP, fréquemment mesurée entre 5 et 15 mg/L, IL6, TNFα, métalloprotéase MMP9... [9]. Par analogie avec le psoriasis, la question du retentissement cardiovasculaire d'une telle inflammation prolongée plusieurs années est d'ailleurs posée.

De manière plus inattendue, la sévérité de l'UC est aussi corrélée à des signes biologiques d'activation de la voie extrinsèque de la coagulation et de la fibrinolyse, notamment l'élévation des D-dimères. La CRP, en favorisant l'expression à la surface du polynucléaire éosinophile du *tissue factor*, pourrait favoriser ce processus [9] et contribuer ainsi à pérenniser l'inflammation. Les récepteurs PAR-1 (*protease-activated receptors*) du mastocyte sont en effet activés par la thrombine et le facteur VIIa [10].

Pourquoi certaines urticaires deviennent-elles incontrôlables ?

Il est important de rappeler que la plupart des urticaires aiguës ne sont pas liées à une hypersensibilité allergique mais sont des formes auto-limitées dans le temps d'UC. L'apparition de celle-ci constitue en soi un "dérapage" du système immunitaire, limité le plus souvent à l'activation isolée du mastocyte. Dans certains cas (les formes sévères), la phase tardive devient prépondérante. Un cercle vicieux semble s'installer, sur le plan clinique (**fig. 1**) et immunologique (**fig. 2**).

La cause la plus fréquente d'un tel défaut de régulation, encore bien mystérieuse, est probablement la prise de corticoïdes dont l'usage est quasi systématique dans certains pays. Particulièrement actifs sur les cellules de la phase tardive notamment les PNE, ils freinent la sécrétion surrénalienne de cortisol. L'inertie sur-

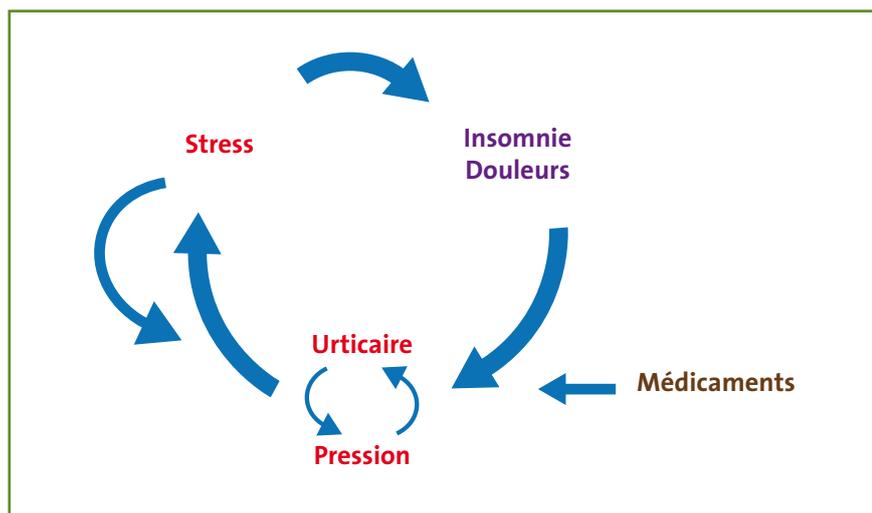


FIG. 1 : L'urticaire est aggravée par la pression liée au grattage, le stress et la prise de médicaments. Le traitement doit rompre ce cercle vicieux.

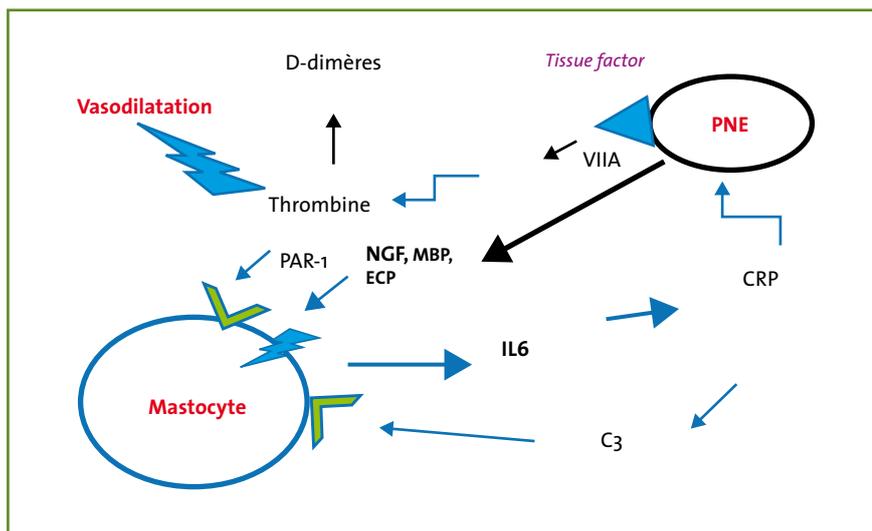


FIG. 2 : Cercle vicieux immunologique. La production de cytokines par le mastocyte favorise l'activation, entre autres, de polynucléaires éosinophiles (PNE). Ceux-ci stimulent à leur tour le mastocyte, directement via la production de NGF et de protéines cationiques ou après activation de la voie extrinsèque de la coagulation.

rénalienne, majorée par l'utilisation de corticoïdes à demi-vie longue, explique probablement les rebonds d'urticaire observés à leur arrêt. Ces rebonds sont souvent nocturnes lorsque la cortisolémie est la plus basse. Les œdèmes prennent alors fréquemment le pas sur les plaques. On peut aussi constater l'apparition non exceptionnelle d'une urticaire

retardée à la pression et/ou pseudo-systémique. [11].

Les facteurs hormonaux semblent, à l'inverse, jouer un rôle modeste. Les événements principaux (puberté, grossesse, ménopause) n'ont en effet été notés comment un facteur influant sur l'UC que par 10 % des femmes (données du Groupe

Urticaire de la Société française de dermatologie [GUS] non publiées à ce jour).

Urticaire histaminique ou bradykinique ?

Une production accrue de bradykinine (BK) est responsable d'angioœdèmes héréditaires ou iatrogènes (IEC, sartans, gliptines, estroprogestatifs). Parfois précédés d'un érythème réticulé, ils ne comportent classiquement pas de plaques urticariennes. Certains auteurs réfutent ce "dogme", ayant observé de telles plaques lors d'angioœdèmes héréditaires de type I ou III. On peut aussi observer que les urticaires retardées à la pression sont, pour une large part, d'origine bradykinique et fréquemment associées à une urticaire superficielle histaminique. Une explication de ces formes mixtes pourrait être que l'héparine, libérée par les mastocytes en même temps que l'histamine, augmente la production de BK. Celle-ci semble à son tour capable d'activer le mastocyte [12]. Reste à préciser la fréquence et la dangerosité de ces formes mixtes car l'UC et l'urticaire retardée à la pression ne sont jamais responsables de décès, contrairement aux angioœdèmes à BK.

Implications thérapeutiques (fig. 3)

Les anti-H1 à dose standard demeurent le traitement de première intention et, jusqu'il y a peu, le seul conforme à une AMM. Un traitement continu est préférable au seul traitement des crises.

L'efficacité des anti-H1 n'est cependant pas aussi brillante qu'il est coutume de le dire. Alors qu'un taux d'échecs de 10 % des anti-H1 dans l'UC est souvent cité (ne s'appuyant sur aucune étude précise), des travaux récents situent le taux de patients satisfaits plutôt autour de 50 % [5].

REVUES GÉNÉRALES

Urticaire

POINTS FORTS

- ➔ Dans l'UC, des stimuli variés peuvent entraîner une dégranulation mastocytaire non spécifique d'antigène.
- ➔ Une infiltration cellulaire polymorphe, une élévation des marqueurs de l'inflammation et une activation de la voie extrinsèque de la coagulation accompagnent souvent les formes sévères d'UC.
- ➔ La mise en évidence de ces anomalies biologiques ou histologiques est une aide à la décision en cas d'échec des anti-H1.
- ➔ L'arrêt des corticoïdes est un préalable à toute escalade thérapeutique.

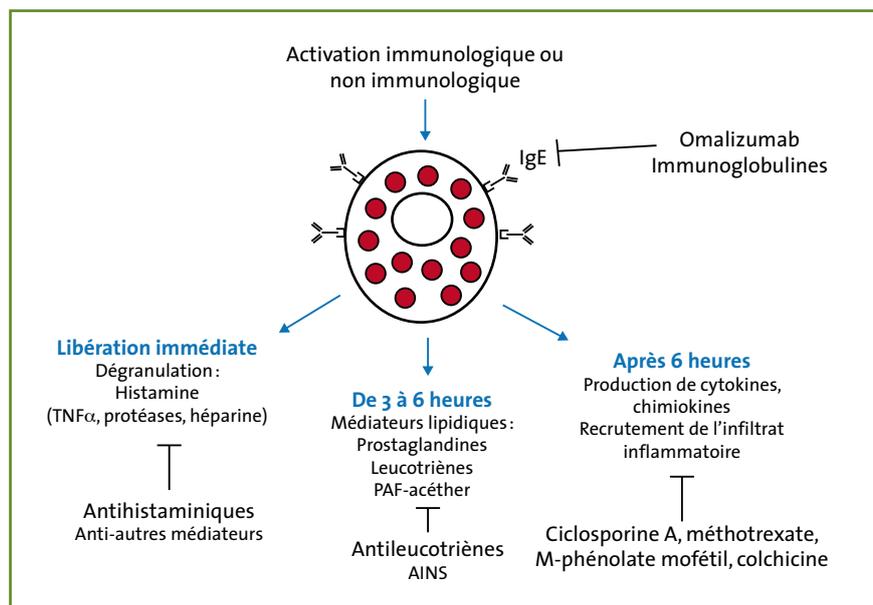


FIG. 3 : Les implications thérapeutiques des différentes phases d'activation du mastocyte.

Un défaut d'observance est la première cause d'échec dans les pathologies chroniques et doit être recherchée en priorité. Il existe parfois d'autres explications :

- faible absorption des anti-H1 ou faible affinité à leurs récepteurs endothéliaux, pouvant justifier une augmentation posologique jusqu'à 4 fois la dose AMM conformément aux recommandations européennes (fig. 4). Le taux de satisfaction vis-à-vis du traitement en serait augmenté de 15 à 20 %,

mais le niveau de qualité des études reste insuffisant ;

- prise continue ou intermittente de corticoïdes, à rechercher soigneusement ;
- consommation excessive d'AINS, de caféine ou d'alcool (aucun n'étant contre-indiqué en consommation raisonnable) ;
- stress psychologique chronique, souvent minimisé ;
- activation privilégiée des leucotriènes, notamment après prise d'aspirine ou d'autres AINS, que peut antagoniser le montélukast (Singulair) ;

– enfin, présence d'un infiltrat cellulaire dermique que peut objectiver une biopsie cutanée.

Dans ce cas doit être envisagée, l'utilisation d'"immunosuppresseurs" tels la ciclosporine (Neoral), dont la cible privilégiée est le lymphocyte T CD4, ou le méthotrexate [13]. Si l'infiltrat comporte de nombreux polynucléaires neutrophiles, ce qui doit faire rechercher une maladie de système notamment une gammopathie monoclonale, la colchicine est un recours. Les urticaires neutrophiliques avec signes généraux intenses peuvent être améliorées par l'anti-IL1 anakinra (Kineret) [14].

Devant une élévation importante des D-dimères, se pose la question d'un essai d'héparine ou d'antivitamine K ayant été efficaces dans des cas isolés ou petites séries. Le dipyridamole (Persantine), antiagrégant plaquettaire, a montré – dans une étude contrôlée – un effet positif modéré en association à la desloratadine [15].

Dans le cas particulier des angioœdèmes qui sont, rappelons-le, très majoritairement histaminiques, un échec des anti-H1 et une efficacité spectaculaire de l'acide tranexamique (Exacyl) sont des arguments de poids en faveur de l'implication de la BK. L'icatibant, antagoniste des récepteurs endothéliaux B2 à la BK, est une alternative (coûteuse). Dans cette situation, comme dans les angioœdèmes héréditaires, se pose la question d'un arrêt, au moins provisoire, d'un traitement estrogénique. Un délai de quelques mois entre son initiation et l'apparition des œdèmes est en faveur d'un lien de causalité.

Enfin, l'omalizumab, qui a obtenu en février 2014 une AMM dans l'UC spontanée résistant aux anti-H1, reste à notre sens, du fait de son coût et des incertitudes à long terme, un traitement de dernier recours. Il est cependant dans les recommandations européennes en 3^e ligne, au même niveau que le mon-

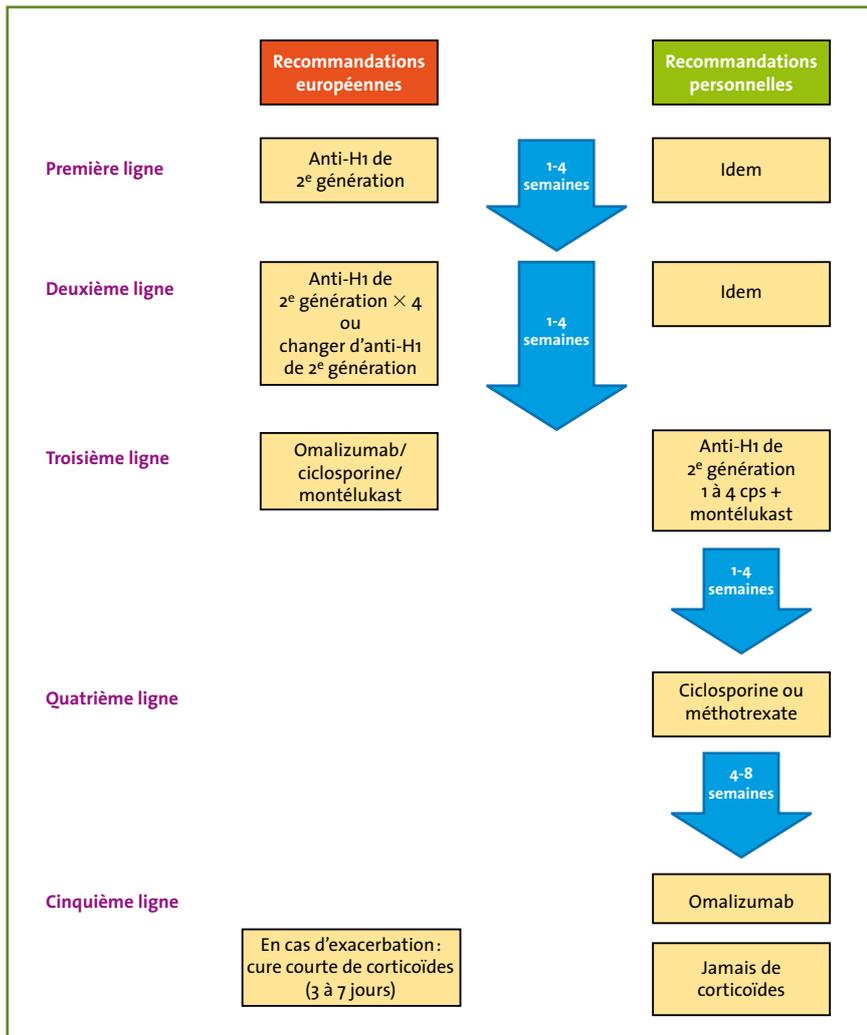


FIG. 4: Recommandations européennes 2012 (en cours de finalisation) et nos recommandations personnelles.

télukast et les immunosuppresseurs (fig. 4). Appréhender son mécanisme d'action constituera certainement une étape importante pour la connaissance de l'urticaire.

Bibliographie

1. KONSTANTINOVA GN, ASERO R, FERRER M *et al.* EAACI task force position paper: evidence for autoimmune urticarial and proposal for defining position paper. *Allergy*, 2013;68:27-36.

2. Augéy F, Gunera-Saad N, Bensaïd B *et al.* Chronic spontaneous urticaria is not an allergic disease. *Eur J Dermatol*, 2011;21:349-353.
3. SAINI S, ROSEN KE, HSIEH HJ *et al.* A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic urticarial. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128:567-573.
4. KAPLAN AP, GREAVES M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*, 2009;39:777-787.
5. AMSLER E, SORIA A, VIAL-DUPUY A and the Urticaria Group of the French Society of

Dermatology. What do we learn from analyzing a cohort of 219 French patients suffering from chronic urticaria? Soumission en cours.

6. TOSONI C, LODI-RIZZINI F, CINQUINI M *et al.* A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol*, 2008;34:166-170.
7. JONES RR, BHOGAL B, DASH A *et al.* Urticaria and vasculitis: a continuum of histological and immunopathological changes. *Br J Dermatol*, 1983;108:695-703.
8. STAUMONT-SALLÉ D, LEGRAND F, CAPRON M *et al.* Peau et éosinophilie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Dermatologie*, 98-705-A10, 2007.
9. KASPERSKA-ZAJAC A, SZTYLC J, MACHURA E *et al.* Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy*, 2011;41:1386-1391.
10. CUGNO M, MARZANO AV, ASERO R *et al.* Activation of blood coagulation in chronic urticarial: pathophysiological and clinical implications. *Intern Emerg Med*, 2010;5:97-101.
11. AUGÉY F, GUILLOT-POUGET I, GUNERA-SAAD N *et al.* Effet de l'arrêt des corticoïdes au cours de l'urticaire chronique (étude prospective de 17 malades). *Ann Derm Venereol*, 2008;135:21-25.
12. GIARD C, NICOLIE B, LEFEBVRE-LACOEUILLE C *et al.* Angioedema induced par oestrogen contraceptives is mediated by bradykinin and is frequently associated with urticaria. *Dermatology*, 2012;225:62-69.
13. SAGI L, SOLOMON N, BAUM S *et al.* Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*, 2011;91:303-306.
14. Belani H, Gensler L, Bajpai U *et al.* Neutrophilic urticarial with systemic inflammation. A case series. *JAMA Dermatol*, 2013;149:453-458.
15. KHALAF AT, LIU X, SHENG W *et al.* Efficacy and safety of desloratadine combined with dipyrindamole in the treatment of chronic urticarial. *JEADV*, 2008;22:487-492.

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

Quelles techniques de réparation proposer dans la chirurgie cutanée de la face ?

RÉSUMÉ : Les règles de la chirurgie dermatologique de la face reposent sur la connaissance et le respect des lignes de moindre tension cutanée, de ses unités et sous-unités esthétiques.

La fermeture d'une perte de substance après exérèse carcinologique cutanée est réalisée au mieux avec la peau de la même unité esthétique, ou sinon avec la peau de voisinage grâce aux mouvements tissulaires, principalement d'avancement ou de rotation, représentés par les principaux lambeaux utilisés en chirurgie dermatologique faciale.



→ **P. GUILLOT**

Services de Dermatologie,
Hôpital du Haut-Lévêque,
CHU de Bordeaux, PESSAC.
Centre médico-chirurgical
Wallerstein, ARÈS.

Traiter d'un sujet aussi vaste dans ce seul article nécessite d'être particulièrement synthétique. À défaut de pouvoir tout dire ou presque, notre souhait est avant tout de susciter la vocation chez le dermatologue pour traiter une pathologie qui est le plus souvent de son ressort, et de lui faire vaincre ses réticences à effectuer lui-même cette chirurgie. Il apparaît en effet logique que le même praticien, dans la limite toutefois de ses compétences et d'une formation chirurgicale spécifique, assure à la fois le diagnostic et le traitement chirurgical des tumeurs cutanées. Le dermatologue-chirurgien doit avoir une triple "lecture" de la tumeur : carcinologique, anatomique et chirurgicale [1].

Cet article se propose de définir une prise en charge générale simple, en hiérarchisant les indications des différentes techniques chirurgicales selon les principales régions anatomiques de la face, en évitant délibérément certaines techniques pour privilégier au contraire celles qui sont consensuelles, reposant sur des données acquises de la chirurgie dermatologique.

>>> **La lecture carcinologique** est clinique, elle évalue l'agressivité locale de la tumeur et les marges de sécurité à respecter. Pour apprécier cliniquement l'extension de la tumeur, il est primordial de disposer d'un bon éclairage, d'une loupe et de palper la lésion afin d'apprécier une induration en périphérie ou une adhérence en profondeur. L'éirement entre deux doigts de la peau péri-tumorale permet de mieux visualiser les limites de la tumeur. Le tracé de ces limites est fait au crayon dermographique.

>>> **La lecture anatomique** tient compte des particularités des différentes régions topographiques de la face, du risque de léser des éléments nobles, le plus souvent vasculaires ou nerveux, ce dont il faudra prévenir le patient à la consultation préopératoire.

>>> **La lecture chirurgicale** évalue la laxité tissulaire voisine, ainsi que le meilleur choix de réparation. Il ne faut pas compromettre une reconstruction par une exérèse minimisée suite à un souci d'économie tissulaire, ou pire

par crainte de ne pouvoir effectuer la réparation face à une perte de substance (PDS) conséquente. L'exérèse se doit donc d'être carcinologique, tout en intégrant la notion d'unité esthétique. La segmentation de la face en sous-unités esthétiques (SUE) correspond à une nécessité technique dans les arts plastiques comme en chirurgie réparatrice faciale. La représentation morpho-anatomique des sous-unités faciales cherche à recréer le volume, la texture et l'éclat de chaque SUE. Il faut à la fois réparer une SUE dans sa continuité, mais également l'animer de sorte qu'elle reproduise les diverses expressions faciales en harmonie avec les autres SUE [2]. Pour minimiser la rançon cicatricielle, il faut bien connaître les variations de trophicité cutanée, les lignes de moindre tension cutanée (LMTC) [3], l'anatomie fonctionnelle des régions péri-orificielles [4].

Le vieillissement est responsable d'une perte d'élasticité du derme associée à l'involution ostéomusculaire et facilite la réparation des PDS par des autoplasties locales. À l'inverse, chez le sujet jeune, la peau élastique (et non plastique) est davantage suturée sous tension, favorisant la survenue des cicatrices hypertrophiques. Le non respect des SUE ne dissimulera pas et favorisera même une cicatrice hypertrophique. Les SUE ne représentent pas une simple segmentation morpho-anatomique mais bien une organisation dynamique conditionnée par la mimique.

Description globale des sous-unités esthétiques

La réflexion de la lumière, la texture et l'éclat de la peau sont des notions de cosmétologie intimement liées à une conception dynamique et évolutive des SUE et participent à l'expressivité faciale. La densité des cheveux, la richesse en follicules pileux, en glandes sébacées, en vaisseaux, la couleur et la texture de la peau sont d'une importance primordiale.

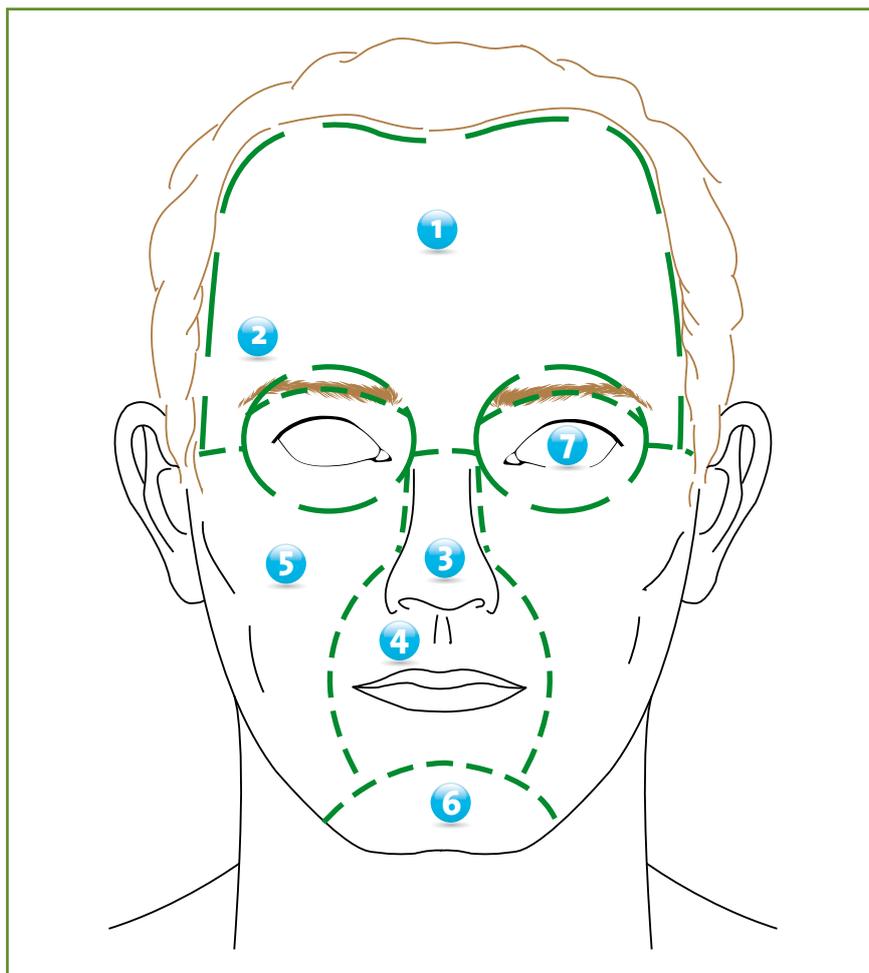


FIG. 1 : Les principales unités esthétiques faciales : 1. le front ; 2. la tempe ; 3. le nez ; 4. la lèvre ; 5. la joue ; 6. le menton ; 7. le cadre orbitaire.

Les cicatrices doivent être dissimulées du mieux que possible dans des sillons naturels et respecter les LMTC.

Tout doit être mis en œuvre pour ne pas franchir les limites d'une SUE (fig. 1). Si cela n'est pas possible, les tissus d'une unité adjacente peuvent être empruntés. Quand des impératifs carcinologiques obligent à emporter une partie importante d'une SUE, le choix optimal de réparation peut être de la remplacer dans son intégralité pour que, par exemple, une greffe recouvre l'ensemble de la SUE et soit limitée par les SUE adjacentes dont elle est séparée par des sillons naturels.

Principes généraux

Il faut choisir pour la réparation :

>>> En première intention : **l'excision-suture directe fusiforme**, réparation aussi fondamentale que noble, permettant de gérer la grande majorité des réparations des PDS et qu'il ne faut pas sous-estimer.

>>> **La cicatrization dirigée** (comme technique de réparation, ou bien dans l'optique d'une greffe et dans l'attente de l'histologie en cas de doute sur le caractère complet de l'exérèse). À la différence du lambeau qui ne demande

REVUES GÉNÉRALES

Chirurgie

en général que peu de soins postopératoires, la cicatrisation dirigée impose une surveillance rapprochée et ne doit pas être entièrement déléguée au médecin traitant ou à l'infirmière du patient.

>>> **La greffe de peau totale**, geste simple et stéréotypé mais imposant une technique néanmoins rigoureuse.

>>> **Un lambeau d'autoplastie locale**. Partant du concept de la restitution à l'identique, il faut privilégier les lambeaux de voisinage pour leur texture. Il faut ensuite évaluer la laxité cutanée pour retenir les zones donneuses préférées. Les cicatrices finales devront être imaginées préalablement au geste chirurgical pour les programmer aussi près que possible des plis naturels. La majorité des lambeaux utilisés au niveau du visage sont issus des quatre autoplasties principes qui ont été décrites : la rotation, le glissement, la transposition et l'échange. Cependant, en pratique, tout peut se résumer le plus souvent à l'avancement et à la rotation dont le principe est de reporter sous des formes et des tailles différentes une PDS initiale dans une zone anatomique voisine de plus grande laxité.

Dans un esprit de synthèse, et pour proposer une attitude rationnelle et reproductible, nous allons volontairement simplifier notre exposé en montrant de façon non exhaustive suivant différentes zones topographiques, des réparations éprouvées et adaptées à ces différentes régions et qui constituent à notre sens de bonnes indications.

Étude analytique

1. Le front

Les dimensions et la convexité du rectangle frontal sont conditionnées par la ligne d'implantation des cheveux et la saillie des arcades sourcilières. Le vieillissement du front est représenté par l'apparition de rides permanentes hori-

zontales liée à la contraction du muscle frontal antagoniste de l'orbiculaire des paupières. Dans la zone médio-frontale, les rides s'entrecroisent avec les rides verticales dites du lion, liées à la contraction des *corrugators* et du *procerus*. La rétraction du muscle frontal avec l'âge tend à réduire la hauteur frontale apparente. Cela est néanmoins contrebalancé par la ptose des sourcils, surtout chez l'homme, et par le recul de la ligne d'implantation des cheveux. Le front perd donc ses qualités de SUE homogène avec l'âge. La réparation des PDS frontales bénéficie d'une laxité horizontale supérieure à

celle du cuir chevelu, mais la trophicité du muscle frontal et l'épaisseur cutanée sont néanmoins des facteurs limitants. La chirurgie réparatrice du front cherchera à dissimuler le plus souvent les cicatrices dans les rides horizontales et à ne pas modifier la hauteur des sourcils. La zone médio-frontale basse, au-dessus de la glabelle, représente une SUE où, à l'inverse, les rides sont verticales. Le fuseau y est donc naturellement vertical pour se conformer aux LMTC.

En cas de PDS importante, un lambeau en équerre ou une plastie en T (fig. 2 et 3)



FIG. 2 : CBC médio-frontal, plastie en T.



FIG. 3 : En postopératoire immédiat, cicatrice horizontale intégrée dans les rides horizontales.

sont source d'une rançon cicatricielle moindre qu'un lambeau en H, souvent décrit dans de nombreux traités mais qu'il est préférable et possible d'éviter la plupart du temps. La partie verticale de la plastie en T est relativement visible, mais la composante horizontale s'intègre dans les rides du front ou en lisière de cuir chevelu.

2. La tempe

En avant, la SUE temporale est limitée par la *linea temporalis*, en bas par l'arcade zygomatique, en haut et en arrière par la ligne d'implantation capillaire. La squelettisation de la fosse temporale et le recul de la ligne d'implantation des cheveux participent à l'autonomisation de cette SUE avec l'âge. Chez le vieillard, l'artère temporale superficielle qui traverse cette SU devient de plus en plus nettement visible. Une PDS peut être réparée par une plastie temporale ou une plastie temporo-jugale d'avancement-rotation, la joue représentant en effet la SUE adjacente la plus mobilisable (fig. 4 et 5).



FIG. 4 : CBC temporal.



FIG. 5 : Plastie en équerre temporo-jugale.

3. Le nez

La pyramide nasale représente la SUE faciale la plus complexe de par ses caractéristiques tridimensionnelles et son hétérogénéité anatomique (fig. 6). La segmentation proposée par Burget est la référence [5].

Les PDS de la racine du nez sont avantageusement réparées grâce à l'étoffe de la région glabellaire (fig. 7 à 9); celles de la pointe nasale et du *dorsum* par les plasties de Rieger et Marchac, ou la greffe de peau totale (fig. 10 à 12). Au niveau de l'aile narinaire, une réparation de l'ensemble de la SUE peut être réalisée soit à l'aide d'une greffe de peau totale, soit d'un lambeau nasogénien à pédicule supérieur.

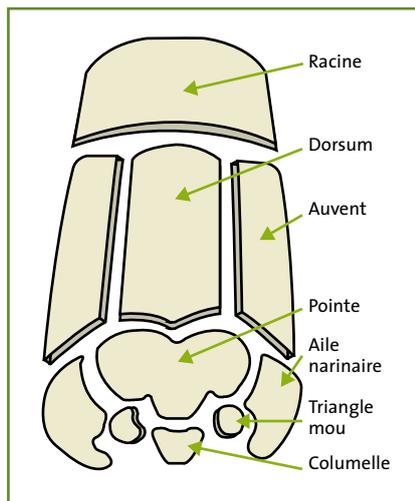


FIG. 6 : Les sous-unités esthétiques nasales.



FIG. 7 : CBC de l'auvent nasal, lambeau de transposition glabellaire.



FIG. 8 : En postopératoire immédiat.



FIG. 9 : À 1 an, effet "trapdoor" persistant (mise en boule).



FIG. 10 : CBC de mauvais pronostic intéressant plusieurs SUE nasales (pointe, ailes narinaires, auvents et *dorsum*).



FIG. 11 : La réparation la plus simple consiste à réaliser une greffe de peau totale à cheval sur toutes les SUE concernées



FIG. 12 : Vue de profil à J8.

REVUES GÉNÉRALES

Chirurgie

4. La lèvre

On distingue la lèvre supérieure de la lèvre inférieure – cette dernière étant préférentiellement le siège des carcinomes épidermoïdes – et la lèvre rouge de la lèvre blanche. La lèvre rouge est constituée de l'extérieur vers l'intérieur de la bouche par le vermillon, semi-muqueuse sèche, séparée de la peau de la lèvre blanche par une ligne cutanéomuqueuse très visible, prolongée dans la cavité buccale jusqu'au vestibule, d'une muqueuse humide [6]. La chirurgie labiale doit veiller à restituer les capacités fonctionnelles de l'orifice buccal en reconstituant l'intégrité du muscle orbiculaire. Il faut veiller à ne pas déformer la ligne de jonction cutanéomuqueuse très visible ainsi que les crêtes philtrales et la région commissurale. Idéalement, une PDS de la lèvre supérieure blanche, même conséquente, ne doit pas être réparée par une plastie de transposition jugale qui interrompt le sillon naso-labio-génien à l'origine d'un préjudice esthétique majeur, et apporte chez l'homme de la peau glabre dans une zone naturellement pileuse. La greffe de peau totale permet alors de ne pas franchir le sillon naso-labio-génien, mais apporte toujours néanmoins de la peau glabre.

La réparation reine au niveau de la lèvre supérieure blanche est l'autoplastie intralabiale de rotation avec ses différentes variantes [7, 8], la lèvre étant réparée avec de la lèvre, au sein même de la SUE (fig. 13 et 14). Elle est limitée



FIG. 13 : CBC de la lèvre supérieure blanche.



FIG. 14 : Réparation en unité par un lambeau de rotation intralabial selon Bailly.

néanmoins à des PDS n'excédant pas en général 3 cm de diamètre.

5. La joue

Au niveau de la joue, on distingue classiquement trois plans tégumentaires :

- la peau qui est d'aspect très variable selon les sous-unités anatomiques : épaisse et glabre en zone médio-jugale, plus fine et pileuse chez l'homme en région préauriculaire ;
- le système musculo-aponévrotique superficiel (SMAS), émanant du fascia préparotidien. Ce plan tégumentaire rejoint la couche musculaire superficielle ;
- le plan profond, musculaire, avec le masséter et le buccinateur.

Cinq SUE peuvent être individualisées au niveau de la joue (fig. 15) :

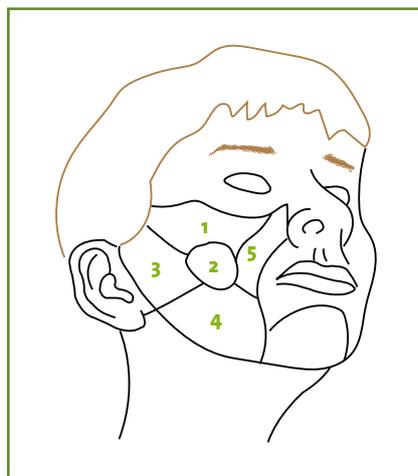


FIG. 15 : Les SUE de la joue : 1. malaire et sous-palpébrale ; 2. médio-jugale ; 3. préauriculaire et massétérine ; 4. mandibulaire ; 5. naso-labio-génienne.

6. Le menton

Cette SUE est limitée en haut par le sillon labio-mentonnier, en bas et en dehors par le rebord osseux mandibulaire.

7. L'oreille

Sa structure est cutanéocartilagineuse, la rigidité du cartilage rend ainsi l'exérèse-suture difficile, sauf au niveau rétro-auriculaire. La cicatrisation dirigée doit être évitée vu le risque infectieux pour le cartilage. La greffe de peau totale ne peut se concevoir que si le périchondre est respecté.

Les plasties locales sont spécifiques de chaque sous-unité anatomique. Nous ne décrivons ici que les deux le plus souvent utilisées :

- **la résection cunéiforme** permet souvent de réparer des PDS de l'hélix, quitte à effectuer deux triangles de décharge cartilagineux afin d'obtenir un meilleur affrontement et de minimiser l'effet de ressaut cartilagineux ;
- **la plastie d'Antia-Buch** s'applique aux PDS de la partie moyenne ou supérieure de l'hélix, jusqu'à 2 cm. Un ou deux lambeaux sont mobilisés (la plupart du temps, le lambeau inférieur seulement) ; ils sont disséqués par une incision transcartilagineuse respectant la peau postérieure qui n'est pas incisée (fig. 16 à 18).



FIG. 16 : CE de la partie supérieure de l'hélix, exérèse transfixiante.

POINTS FORTS

- ➔ Les carcinomes basocellulaires, tumeurs cutanées les plus fréquentes, n'ont qu'une malignité locale, mais sont potentiellement invasifs et récidivants, justifiant une exérèse carcinologique.
- ➔ La chirurgie réparatrice cutanée est du ressort du dermatologue bien formé à la chirurgie, il doit avoir une triple "lecture" de la tumeur : carcinologique, anatomique et chirurgicale.
- ➔ Les réparations après exérèse tumorale doivent être hiérarchisées en privilégiant en première intention la plus simple, l'exérèse-suture directe, puis les autoplasties locales et les greffes.



FIG. 17: Plastie selon Antia et Buch, incision de la peau antérieure et du cartilage, respectant la peau postérieure.



FIG. 18: À 8.

8. Le cadre orbitaire

Le muscle orbiculaire des paupières qui est circonférentiel, le pli supratarsal à la paupière supérieure et le sillon jugopalpebral inférieur délimitent plusieurs SUE palpébrales. En dehors de l'indication de greffe de peau totale en unité, de réalisation délicate et qui nécessite de mettre en place pendant quelques jours des fils suspenseurs afin d'éviter



FIG. 19: CBC récidivé de la paupière inférieure.



FIG. 20: Lambeau de paupière supérieure pour réparation en unité de toute la paupière inférieure.



FIG. 21: Résultat à 2 ans.

l'ectropion, la paupière inférieure peut être élégamment réparée par un lambeau de paupière supérieure (fig. 19 à 21).

Conclusion

Si certaines autoplasties visent à réduire la rançon cicatricielle, une des finalités de la chirurgie réparatrice cutanée est de permettre de rester dans une unité esthétique et d'intégrer les cicatrices dans les plis, aux confins de l'unité esthétique. Pour respecter cette règle, la PDS peut parfois être plus importante encore que ce que n'imposent les impératifs carcinologiques.

Si la chirurgie réparatrice cutanée repose sur des bases théoriques de portée générale et incontournables, la réalité pratique consiste aussi à trouver l'étoffe cutanée là où elle existe, de nombreux lambeaux associant avancement et rotation principalement, selon des proportions variables.

Bibliographie

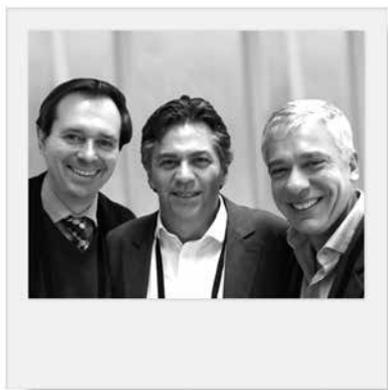
1. PRÉAUX J. Les bases de la réparation. *Nouv Dermatol*, 1990;9:559-567.
2. Chirurgie cutanée réparatrice de la face et du cou. JP Bessède. Collection ORL et chirurgie cervico-faciale. Masson 2003.
3. KRAISSL CJ. The selection of appropriate lines for elective surgical incisions. *Plast Reconstr Surg*, 1951;8:1.
4. GUILLOT P, AMICI JM. Exérèse cutanée fusiforme et ses variantes. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier-Masson SAS, Paris). *Dermatologie*, 98-980-A-30, 2010.
5. BURGET GC, MENICK FJ. The subunit principle in nasal reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 1985;76:239-247.
6. AMICI JM, BAILLY JY, GUILLOT P. Chirurgie dermatologique. À chaque localisation sa technique. Résections tumorales de la lèvre rouge. *Ann Dermatol Vénérol*, 2008;135:620-623.
7. BAILLY JY, AMICI JM, GUILLOT P. Chirurgie dermatologique. À chaque localisation sa technique. Lambeau de rotation intralabial. *Ann Dermatol Vénérol*, 2005;132:1032-1036.
8. GUILLOT P. Pertes de substance non transfixiantes de la lèvre supérieure blanche: réparation en unité esthétique par lambeau d'avancement-rotation intralabial. *Rev Laryngol Otol Rhinol*, 2014, sous presse.

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

LASERS

Peau et lasers : y a-t-il des idées reçues ?

Laser et délivrance de médicaments



→ B. PUSEL¹, H. CARTIER²,
T. FUSADE³

L'application de topiques sur la peau constitue un des principes de base de la prescription en dermatologie. L'efficacité des molécules est toutefois limitée par la barrière cutanée, en particulier le *stratum corneum* qui constitue une barrière hautement hydrophobe, ne laissant passer que des molécules lipophiles et de poids moléculaire (PM) inférieur à 500 Da (dalton).

Aussi, les techniques pour délivrer des molécules au sein de la peau sont une source de recherche depuis de nombreuses années. Les lasers sont l'une de ces méthodes de **microporation** dans l'objectif de favoriser la pénétration de molécules hydrophiles ou de haut PM.

On se doit de distinguer deux finalités différentes. La **délivrance transdermique de médicaments** avec une action systémique via le système vasculaire dermique et la **délivrance intradermique** de topiques. Celle-ci présente l'avantage de permettre la délivrance du médicament directement au niveau de la cible cutané

pour optimiser son efficacité et de diminuer la toxicité systémique.

Pour la voie systémique, des patchs transdermique ont été développés dès le début des années 70 pour la délivrance de la scopolamine contre le "mal des transports", puis étendu à des médicaments antihypertenseurs (clonidine) et du sevrage tabagique (nicotine) sans que le recours à des techniques lasers soit nécessaire.

Depuis, les lasers ont été évalués et des systèmes sont d'ores et déjà commercialisés, utilisant notamment un laser Er:YAG pour la délivrance d'hormones dans les situations d'infertilité. De multiples travaux sont en cours pour la délivrance de chimiothérapie, et dans le domaine de la dermatologie pour le méthotrexate dans l'objectif d'une délivrance régulière et continu de la molécule [1].

Pour la délivrance intradermique, la microporation repose essentiellement sur l'utilisation des lasers fractionnés. Ce sont les lasers fractionnés ablatifs qui sont le plus usités, et en l'occurrence les lasers Erbium 2950nm ou CO₂ 10600nm. Ces deux longueurs d'ondes s'opposent par la capacité d'absorption de l'eau, 15 fois supérieure pour l'Erbium par rapport au CO₂, ce dernier étant de plus responsable de dommages thermiques plus importants, source de coagulation et d'obstacle au passage des molécules. Les études ont donc porté naturellement pour des paramètres les plus "froids" possibles.

Un certain nombre de molécules ont été étudiées : méthyl-5-aminolévulinate (MAL), lidocaïne, imiquimod, acide ascorbique 2-glycoside.

En rappel, les techniques fractionnées ablatives créent des puits de vaporisa-

tion de taille variable (MTZ), entourées de zones de peau saine permettant une cicatrisation rapide de la zone traitée.

Tout d'abord, des études ont porté sur la densité ou le nombre de puits au cm². Elles ont permis de démontrer qu'il existe un minimum de densité pour délivrer le maximum de produits au niveau intradermique, et que l'augmentation de la densité n'était pas corrélée avec une augmentation de la quantité de produit délivré.

Haedersdal [2] décrit ce phénomène en mettant en évidence une diffusion du MAL à distance des puits de vaporisation dermique. Dans cette expérimentation, la densité nécessaire requise pour une parfaite diffusion du MAL est extrêmement faible, environ 1 % de la surface traitée.

Togsverd-Bo *et al.* montrent que le prétraitement suivi de PDT avec le MAL a une efficacité de 100 % sur des kératoses actiniques (KA) de grade I après un suivi à 3 mois, à comparer à un résultat de 80 % pour la PDT classique et près de 88 % contre 59 % pour des KA épaisses (grade II et III) [3].

Cependant, la densité devra être adaptée aux caractéristiques physico-chimiques de chaque molécule et nécessitera vraisemblablement d'autres paramètres, requérant des études au cas par cas pour une optimisation de la délivrance intradermique.

La profondeur des puits est fonction de la fluence et l'influence de la profondeur des MTZ, et a été étudiée pour la lidocaïne. Bachhav [4] montre que l'augmentation de la profondeur des puits ne se traduit pas par une augmentation de la perméation de la lidocaïne ou de la dose totale délivrée.

Ce phénomène est confirmé pour l'étude de la diffusion du MAL qui existe à toutes les profondeurs testées, avec une plus grande efficacité de la PDT, lorsque la zone traitée a bénéficié d'un prétraitement par laser fractionné CO₂ [5]. *A contrario*, la profondeur des puits revêt toute son importance pour un objectif de délivrance transdermique d'une molécule, afin d'atteindre le plexus vasculaire dermique superficiel.

Ainsi, n'importe quelle molécule pourrait bénéficier d'une délivrance transdermique mais, pour les raisons évoquées ci-dessus, chaque molécule devra être évaluée. Ces investigations représentent un coût non négligeable, ne serait-ce que la disponibilité d'un laser fractionné ablatif.

Ces techniques représentent néanmoins une voie d'avenir.

La délivrance intradermique des corticostéroïdes est en cours d'évaluation dans de nombreuses indications, allant des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes aux dermatoses fibrosantes, comme la sclérodémie ou certaines formes de morphée [6].

La possibilité d'une anesthésie locale avec délivrance de lidocaïne a été démontrée, utilisant des paramètres de laser de faible fluence et de densité. Cette technique autorise alors le traitement de large surface cutanée sans aucune injection [7].

D'autres voies de recherche concernent les dépigmentants avec évaluation du passage intradermique de l'hydroquinone ou de l'acide azélaïque dans l'indication du mélasma ou de certaines hyperpigmentations post-inflammatoires (PIH), mais il pose le problème d'induire éventuellement des dépigmentations involontaires ou non maîtrisées.

Enfin, des indications multiples en dermatologie esthétique comme les rides ou les vergetures suscitent d'actives recherches utilisant des rétinoïdes, des antioxydants (caroténoïdes, flavonoïdes et autres polyphénols), l'acide hyaluronique, du plasma enrichi en plaquettes ou PRP, des cellules autologues, voire des cellules souches [8].

Ainsi, le développement des techniques de microporation utilisant surtout les lasers fractionnés ablatifs est vaste, et représente sans nul doute un avenir pour la dermatologie. La réalité est cependant plus complexe qu'il n'y paraît, et faire des "petits trous de première ou deuxième classe" ne suffit pas au bonheur comme le dit la chanson.

Bibliographie

1. BLOOM BS, BRAUER JA, GERONEMUS R. Ablative Fractional resurfacing in topical Drug Delivery: An update and Outlook. *Dermatol Surg*, 2013;39:839-848.
2. HAEDERSDAL M, SAKAMOTO FH, FARINELLI WA *et al.* Fractional CO₂ laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med*, 2010;42: 113-122.
3. TOGSVERD-BO K, HAAK CS, THAYSEN-PETERSEN D *et al.* Intensified photodynamic therapy of actinic keratosis with fractional CO₂ laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*, 2012;167:461-465.
4. BACHHAV YG, SUMMER S, HEINRICH A *et al.* Effect of controlled laser microporation on drug transport kinetics into and across the skin. *J Control Release*, 2010;146: 31-36.
5. HAEDERSDAL M, SAKAMOTO FH, FARINELLI WA *et al.* Enhanced uptake and photoactivation of topical methyl aminolevulinate after Fractional CO₂ laser pretreatment. *Lasers Surg Med*, 2011;43:804-813.
6. SKLAR LR, BURNETT CT, WAIBEL JS *et al.* Laser drug delivery: A review of an Evolving Technology. *Lasers Surg Med*, 2014;46:249-262.
7. YUN PL, TACHIHARA R, ANDERSON RR. Efficacy of erbium:yttrium-aluminium-garnet laser assisted delivery of topical anesthetic. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:542-547.
8. NA JI, CHOI JW, KEONG JB *et al.* Rapid healing and reduced erythema after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing combined with application of autologous platelet-rich plasma. *Dermatol Surg*, 2011;37:463-468.

¹ Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENCE.

² Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

³ Cabinet de Dermatologie, PARIS.

SCIENCE. RESULTS. TRUST

SYNERON  CANDELA®

REVUE DE PRESSE

Aux confins de la dermatologie



→ PH. BERBIS

Service de Dermatologie, Hôpital Nord, MARSEILLE.

Le risque de complications thromboemboliques (CTE) est plus de trois fois supérieur à celui de la population générale chez les patients présentant certaines pathologies systémiques auto-immunes

LEE JJ, POPE JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*, 2014;16:435.

Cette méta-analyse ayant retenu 25 études a conclu à une incidence cumulative de CTE (thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires) de 7,29 % pour le lupus érythémateux, 2,18 % pour le syndrome de Gougerot-Sjögren, 4 % pour les myosites inflammatoires, 3 % pour la sclérodémie systémique et 8 % pour les vasculites ANCA positif.

Les facteurs prédisposants à ce risque accru sont multifactoriels (inflammation chronique, antiphospholipides, facteurs iatrogènes (corticothérapie générale prolongée). Ces données méritent d'être connues dans le suivi de ces patients, à la fois en termes de diagnostic et de prévention.

Maladie de Kawasaki : élévation des D-dimères : facteur de risque de lésions coronaires dans les cas résistants aux immunoglobulines intraveineuses

MASUZAWA Y *et al.* Elevated d-Dimer Level is a Risk Factor for Coronary Artery Lesions Accompanying Intravenous Immunoglobulin-Unresponsive Kawasaki Disease. *Ther Apher Dial*, 2014 Sept. 26 [Epub ahead of print]

Les immunoglobulines intraveineuses sont indiquées dans le traitement de la maladie de Kawasaki. Des cas résistants aux immunoglobulines intraveineuses sont cependant observés, et le risque de lésion coronaire grave est alors important. Les auteurs, au terme d'une étude rétrospective de 44 cas de maladie de Kawasaki résistants aux immunoglobulines veineuses et traitées par échanges plasmatiques, concluent que la présence de lésions coronaires aiguës était corrélée avec les éléments suivants : leucocytose, élévation des D-dimères (OR de 25 pour des D-dimères > 4,5 µg/mL), élévation des produits de dégradation de la fibrine (PDF) et hypofibrinogénémie. Ces éléments sont importants à connaître dans la décision théra-

peutique de remplacer les immunoglobulines intraveineuses par les échanges plasmatiques au plus vite afin d'éviter des lésions coronaires graves.

Maladie d'Erdheim-Chester (MEC) : une histiocytose rare mais que le dermatologue doit connaître : actualité thérapeutique

HAROCHE J *et al.* Erdheim-Chester disease. *Rev Med Interne*, 2014;35:715-722.

La MEC et une histiocytose non langerhansienne rare et de pronostic sombre en l'absence de traitement. Elle est caractérisée par une atteinte des métaphyses des os longs, une exophtalmie, un diabète insipide, une atteinte pulmonaire interstitielle, une atteinte péri-aortique, cardiaque, rénale et du système nerveux central. Les manifestations cutanées les plus fréquentes sont les xanthélasmas, plus rarement des lésions populo-nodulaires. Elles peuvent orienter le diagnostic et sont, à ce titre, être connues du dermatologue.

Le traitement de la MEC repose en première intention depuis 2005 sur l'interféron alpha à la posologie de 3 millions d'unités trois fois par semaine. Ce traitement est inconstamment efficace et souvent source d'effets secondaires importants. Très récemment, des mutations de BRAF (voie de signalisation cellulaire importante impliquée dans le développement de certaines tumeurs, notamment le mélanome) ont été mis en évidence chez des patients atteints de MEC, et le traitement par vemurafenib (inhibiteur de BRAF) a donné des résultats encourageants dans 3 cas.

Hépatite fulminante varicelleuse fatale sous anti-TNF

MÉRIGLIER E *et al.* Fatal fulminant varicella-zoster virus hepatitis in a female patient with Crohn's disease treated by an anti-TNF-alpha agent. *Med Mal Infect*, 2014;44:483-487.

Les auteurs rapportent la première observation d'une hépatite fulminante fatale chez une femme de 29 ans, traitée successivement par infliximab puis par adalimumab pour une maladie de Crohn. Ils rappellent que les infections à virus varicello-zonaire (VZV) sont plus fréquentes et plus sévères chez les patients sous anti-TNF alpha, le risque de réactivation virale pouvant atteindre 61 %. L'infection disséminée à VZV doit d'autant plus précocement être diagnostiquée que le pronostic est gravissime et l'évolution favorable sous aciclovir intraveineux. Les auteurs indiquent qu'il est recommandé de proposer une vaccination préthérapeutique immunosuppressive chez les patients présentant une sérologie VZV négative. Par ailleurs, des immunoglobulines peuvent être administrées dans les 96 heures après une exposition chez des patients séronégatifs.

Dermatomyosite : une nouvelle pathologie auto-immune induite par l'ipilimumab.

Sheik A, *et al.* Drug-Associated Dermatomyositis Following Ipilimumab Therapy: A Novel Immune-Mediated Adverse Event Associated With Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 Blockade. *JAMA Dermatol*, 2014 Oct. 15 [Epub ahead of print].

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique indiqué dans le traitement du mélanome métastatique. Plusieurs pathologies immunes induites ont été rapportées comme effet secondaire de l'ipilimumab. Les auteurs rapportent la première observation de dermatomyosite induite par cette molécule.

Efficacité des inhibiteurs de la calcineurine dans le traitement de la pneumopathie interstitielle associée à la dermatomyosite

KURITA T *et al.* The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lupus*, 2014 Oct. 8 [Epub ahead of print]

La pneumopathie interstitielle est une pathologie grave associée à certaines formes de dermatomyosite (notamment celles présentant des anticorps anti-MDA5). Les auteurs rapportent leur expérience du bénéfice du tacrolimus par voie générale dans la pneumopathie interstitielle de la dermatomyosite.

Pityriasis lichénoïde chronique : premier cas associé à un lymphome B à grandes cellules splénique

LU YY *et al.* Pityriasis lichenoides chronica as a paraneoplastic dermatosis for primary splenic diffuse large B cell lymphoma. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2014;30:246-249.

La nosologie du *pityriasis* lichénoïde chronique (PLC) est encore mal connue. Son caractère paranéoplasique potentiel est suggéré dans cette observation d'un homme de 91 ans chez lequel le PLC a évolué parallèlement à un lymphome B splénique.

Rituximab : intérêt dans la granulomatose de Wegener (GW) récidivante

AZAR L *et al.* Rituximab With or Without a Conventional Maintenance Agent in the Treatment of Relapsing Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): A Retrospective Single-Center Study. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:2862-2870.

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur CD20 des lymphocytes B. Cette molécule est indiquée dans le traitement des lymphomes B, et a également fait

la preuve de son efficacité dans le traitement de plusieurs pathologies auto-immunes, notamment le pemphigus. Cette étude rétrospective monocentrique ayant inclus 89 patients présentant une GW récidivante, chez lesquels un traitement par rituximab (quatre doses hebdomadaire de 375 mg/m² intraveineux ou de 1 000 mg intraveineux à 2 semaines d'intervalle), a permis d'induire une rémission durable. La période de rémission était significativement plus longue chez les patients ayant reçu en traitement d'entretien un immunosuppresseur classique (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil) en association à la corticothérapie générale.

Maladie de Behçet : recommandations thérapeutiques 2014

WECHSLER B *et al.* Maladie de Behçet : stratégie thérapeutique 2014. *Rev Med Interne*, 2014;35:79-80.

Wechsler *et al.* font une revue des traitements actuels de la maladie de Behçet. L'atteinte cutanéomuqueuse isolée sera traitée en première intention par la colchicine. En cas d'échec, la corticothérapie générale peut être utilisée. En deuxième ligne, les traitements font appel à la dapsons, au méthotrexate et au thalidomide moins fréquemment. Dans les formes sévères résistantes, les anti-TNF ont fait preuve de leur efficacité.

Dans les atteintes oculaires sévères (baisse de l'acuité visuelle et/ou vascularite rétinienne), le traitement fait appel à des bolus de corticoïdes en intraveineux puis relais *per os* plus anti-TNF alpha associé à l'azathioprine ou plus interféron alpha. En deuxième ligne thérapeutique, il faudra changer d'anti-TNF, en troisième ligne thérapeutique cyclophosphamide, anti-IL1 ou anti-IL6. L'atteinte du segment postérieur (uvéite postérieure ou panuvéite) sans signes de gravité sera traitée par l'association d'une corticothérapie générale et de l'azathioprine.

Les atteintes vasculaires graves artérielle et/ou veineuses nécessiteront des bolus de corticoïdes en intraveineux avec un relais *per os* plus azathioprine ou cyclophosphamide plus anticoagulation, efficace si atteinte veineuse, ou antiagrégant plaquettaire si atteinte artérielle. En deuxième ligne, les anti-TNF alpha sont indiqués. L'atteinte du système nerveux central nécessitera en première ligne thérapeutique des bolus intraveineux de corticoïdes puis relai *per os* plus azathioprine ou méthotrexate si formes peu sévères, plus cyclophosphamide ou anti-TNF si formes sévères. En deuxième ligne thérapeutique, anti-TNF ou cyclophosphamide.

En cas de thrombophlébite cérébrale, l'association corticoïde *per os* anticoagulation efficace est indiquée. En cas d'atteinte cardiaque (péricardite, myocardique, thrombus intracardiaque,

REVUE DE PRESSE

Aux confins de la dermatologie

anévrisme coronaire), les anticoagulants oraux, la colchicine et les immunosuppresseurs ont apporté des améliorations, mais les études sont peu nombreuses. Le traitement par interféron alpha a transformé le pronostic visuel à long terme des formes oculaires sévères. Le rituximab, anticorps CD20, a été efficace dans quelques observations d'atteintes oculaires sévères avec vascularite rétinienne multirésistantes.

Méthotrexate et risques d'atteinte pulmonaire : risque faible mais significatif

CONWAY R *et al.* Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:803-812.

Le méthotrexate est un immunosuppresseur largement utilisé depuis plusieurs années dans la prise en charge de pathologies auto-immunes diverses. Le risque de fibrose hépatique est bien connu. Celui de fibrose pulmonaire interstitielle induite par cette molécule est bien moins étudié. Cette méta-analyse a colligé 22 études (séries de plus de 100 patients et durées de traitement d'au moins 24 semaines). Elle a conclu à un risque faible mais significatif de pathologies pulmonaires induites par le méthotrexate comparativement aux autres immunosuppresseurs. En effet, le risque relatif d'effets secondaires respiratoires était de 1.10, de 1.11 pour les risques d'infection pulmonaire. En revanche, le risque de décès de cause respiratoire n'était pas supérieur à celui des autres immunosuppresseurs. La surveillance pulmonaire des patients traités au long cours par méthotrexate doit donc être aussi attentive que la surveillance hépatique.

Nouvelles facettes de l'hydroxychloroquine

HAGE MP *et al.* A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2014;5:77-85.

L'hydroxychloroquine, indépendamment de ses propriétés antipaludéennes, possède des propriétés photoprotectrices et immunomodulatrices qui en font un traitement de pre-

mière ligne dans le lupus érythémateux. Plusieurs données récentes concordent pour montrer que l'hydroxychloroquine possède également des effets très intéressants sur le contrôle des glucides et des lipides.

Les auteurs rapportent le cas d'une patiente diabétique de type 1 dont l'équilibre glycémique et lipidique a été significativement amélioré après l'introduction d'hydroxychloroquine pour un syndrome de Gougerot-Sjögren. Le mécanisme d'action de l'hydroxychloroquine sur l'équilibre glucido-lipidique est encore mal connu (action sur le métabolisme de l'insuline?). Il s'agit là d'un champ d'études tout à fait intéressant à suivre dans les mois futurs, et ce d'autant que l'intérêt de l'hydroxychloroquine pourrait s'avérer important dans le traitement au long cours de maladies inflammatoires chroniques au cours desquelles le risque d'athérosclérose est significativement élevé.

Purpura fulminans (PF) : penser aussi aux rickettsioses

- TIRUMALA S *et al.* Indian tick typhus presenting as Purpura fulminans. *Indian J Crit Care Med*, 2014;18:476-478.
- KUNDAVARAM A *et al.* Acute infectious purpura fulminans due to probable spotted fever. *J Postgrad Med*, 2014;60:198-199.

Les causes infectieuses classiques de PF (méningocoque, paludisme, dengue) écartées, il faut savoir évoquer une rickettsiose, surtout si le patient revient d'une zone à risque ou s'il est immunodéprimé. Deux observations indiennes rapportent le cas de 2 patients ayant présenté un PF révélant une rickettsiose (*Indian tick typhus*). Dans les 2 cas, le traitement par doxycycline a entraîné une guérison rapide. Rappelons que le PF complique moins rarement la fièvre pourpre des montagnes rocheuses (*R. rickettsi*) que la fièvre boutonneuse méditerranéenne (*R. conorii*).

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

Efficacité de Coresatin[®] – crème non stéroïdienne – dans le traitement du psoriasis en plaque léger à modéré

L. HERNANDEZ¹, J. WILDHABER¹, A. NATALIZIO², A. SIRVENT²

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire d'origine multifactorielle qui affecte entre 0,5 et 4,6 % de la population mondiale [1]. Dans sa forme la plus courante, il se présente sous forme de plaques érythémateuses recouvertes de squames, à l'origine de douleurs et de prurit. Pathologie chronique, le psoriasis nécessite des soins continus où les dermocorticoïdes tiennent une place importante. Toutefois, leur emploi prolongé est limité du fait des effets secondaires associés : atrophie cutanée, télangiectasies, infections secondaires... [2]. Selon sa localisation et son étendue, cette dermatose a des répercussions psychosociales importantes [3]. La prise en charge ne doit donc pas se limiter aux signes cliniques mais tenir compte de l'impact sur la qualité de vie des sujets.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'intérêt du dispositif médical de classe IIa Coresatin[®] – crème non stéroïdienne – dans la prise en charge du psoriasis en plaque léger à modéré.

Matériel et méthodes

L'étude a été supervisée par PharmaScan (Groupe DermScan, Villeurbanne). Il s'agissait d'une étude ambulatoire monocentrique, réalisée en ouvert et en intra-individuel. Elle avait reçu l'avis favorable du comité d'éthique local.

1. Sujets

Cette étude préliminaire a été conduite sur 17 sujets (9 femmes, 8 hommes) présentant un psoriasis en plaque léger à modéré. La moyenne d'âge était de 46 ± 3 ans. Pour être inclus, les sujets devaient présenter au moins une plaque de psoriasis ≤ 5 % de la surface du corps, localisée en dehors du visage, des cheveux, des mains, des pieds et de la région génitale.

2. Produit

Coresatin[®] pour dermatose inflammatoire (Corena Therapeutics, Suisse) est une formule brevetée qui contient notamment de l'huile d'argousier, de l'allantoïne, du bisabolol, de l'huile de menthe poivrée, de la vitamine E et du panthénol. Coresatin[®] crème est un dispositif médical de classe IIa.

3. Déroulement de l'étude

>>> À J0, après un examen médical permettant de vérifier les critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude, le dermatologue procédait à un scorage local de la plaque de psoriasis sélectionnée d'après l'échelle PASI (*psoriasis area and severity index*); une mesure de PIE (perte insensible en eau) était effectuée avec le Tewamètre TM300

(Courage-Khazaka) sur la zone ainsi qu'une macrophotographie. Le dermatologue évaluait également, en pourcentage, la surface corporelle atteinte (*body surface area* [BSA]) par le psoriasis. Les sujets complétaient de leur côté le questionnaire de qualité de vie (*Psoriasis Disability Index* [PDI]). Le produit était alors distribué aux sujets qui devaient l'appliquer 6 fois/j sur la zone sélectionnée ainsi que sur toutes les autres plaques de psoriasis.

>>> Après 14 et 28 jours de traitement, les sujets revenaient au laboratoire et le dermatologue répétait les examens. Grâce aux photographies prises à J0, il estimait le pourcentage d'amélioration de la lésion sélectionnée selon l'échelle PDGA (*physician dynamic global assessment*). La tolérance au produit était évaluée par recueil des événements

ÉTUDE CLINIQUE

indésirables et score clinique par le dermatologue.

>>> À J28, les sujets complétaient à nouveau le questionnaire PDI.

Résultats

Tous les sujets inclus (n = 17) ont été revus à J14 et J28 pour les mesures (**tableau I**). Coresatin® crème a été très bien tolérée sur le plan cutané.

Une application répétée pendant 28 jours a permis de diminuer significativement l'intensité et l'étendue des lésions (cf. scores PASI, BSA, PDGA) ainsi que de normaliser la barrière cutanée (cf. PIE). Pour cette dernière, bien que non significatives, les baisses reflétaient une tendance à la restructuration de la couche cornée et l'amélioration de la fonction barrière au niveau des lésions. Ces résultats seraient à confirmer sur un plus grand nombre de sujets.

Ces bénéfices se sont accompagnés d'une qualité de vie significativement améliorée chez les sujets (cf. score PDI).

Macrophotographies

Un exemple parmi les meilleurs résultats visuels obtenus avec Coresatin® crème est présenté en **figure 1**.

Conclusion

Au cours de cette étude préliminaire, l'intérêt de Coresatin® – crème non stéroïdienne pour dermatose inflammatoire – a été mis en évidence dans le traitement du psoriasis en plaque léger à modéré.

Coresatin® crème restaure la fonctionnalité de la couche cornée. Sa formule spécifique forme un film à la surface des lésions et limite l'évaporation excessive

(n = 17)	ΔJ14	ΔJ28
PASI Psoriasis Area and Severity Index	-22 % p < 0,005	-36 % p < 0,005
BSA* Body Surface Area	-29 % p = 0,062	-33% p < 0,05
PDGA Physician Dynamic Global Assessment	Amélioration de la lésion légère à modérée (25 % à 50 %) à J28, 9 sujets avec 100% d'amélioration et 3 sujets avec 90% d'amélioration	
PDI Psoriasis Disability Index	x	-37 % p < 0,05
PIE Perte Insensible en Eau	-13 % p = 0,303	-14 % p = 0,169

* Sur 12 sujets ayant arrêté tout autre traitement médical sur l'ensemble du corps.

TABLEAU I : Résultats de l'étude sur les différents paramètres évalués.

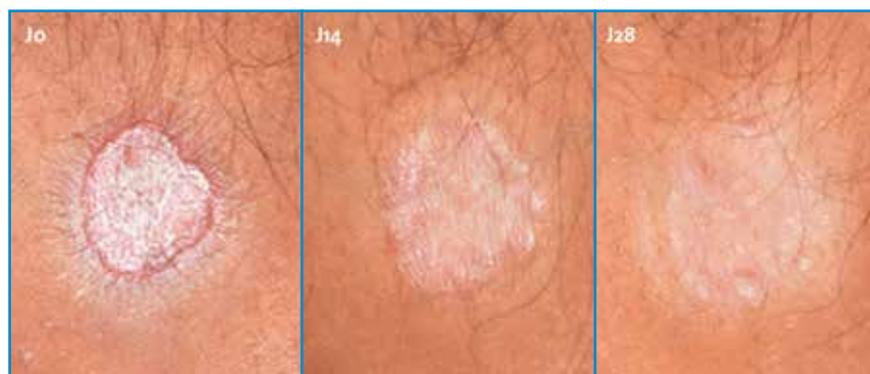


FIG. 1 : Macrophotographies.

de l'eau à la surface de la peau, contribuant à son hydratation et à sa douceur. La combinaison d'huiles naturelles contribue à l'asepsie cutanée: la peau n'est plus perméable aux irritants, allergènes et micro-organismes. Une association originale d'actifs permet de contrôler les désordres cutanés engendrés par le psoriasis tels que l'irritation, l'érythème, le prurit, la desquamation et l'inconfort...

Formulée sans cortisone et très bien tolérée sur le plan cutané, Coresatin® crème peut donc être appliquée quotidiennement sans risque chez les sujets présentant des dermatoses inflammatoires telles que le psoriasis.

Bibliographie

1. LEBWHOL M. Psoriasis. *Lancet*, 2003;361: 1197-1204.
2. HENGGE UR, RUZICKA T, SCHWARTZ RA *et al*. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*, 2006;54:1-5.
3. KRUEGER G, KOO J, LEBWOHL M *et al*. The Impact of Psoriasis on Quality of Life. *Arch Dermatol*, 2001;137:280-284.

1. Corena Therapeutics – Avenue de la gare 2, 2000 Neuchâtel, Suisse.
2. PharmaScan – Groupe DermScan – 114, bd du 11 Novembre 1918, 69100 Villeurbanne, France.

Psoriasis et surcharge pondérale : peut-on et doit-on faire maigrir nos patients ?

→ **N. QUILES TSIMARATOS,**
V. CASTERA
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Joseph, MARSEILLE.

Le lien entre psoriasis et obésité longtemps évoqué semble actuellement s'établir par une physiopathologie commune autour du TNF α [1]. S'il n'est pas clair qui, de la poule ou de l'œuf, est à mettre en avant, ces deux maladies chroniques nécessitent une prise en charge simultanée.

2 % de la population souffre de psoriasis avec un risque d'obésité multiplié par deux ou trois, quand 15 % de la population est obèse avec une risque de psoriasis multiplié de 2 à 5 [2].

Les conséquences sur la prise en charge des patients obèses présentant du psoriasis sont multiples. Tout d'abord, les adaptations aux poids des traitements systémiques ne sont pas toujours aisées :

- la posologie de la ciclosporine se fera selon le poids idéal (IMC recherché \times taille (cm)² chez l'obèse et non le poids réel ;
- il faudra être alerté sur une éventuelle toxicité hépatique avec l'acitrétine et le méthotrexate, surtout en cas de stéatose associée ;

– l'infliximab (posologie par kg) et l'ustékinumab (deux dosages selon le poids) tiennent compte des variations de poids de nos patients, contrairement à l'adalimumab et l'etanercept dont les posologies sont fixes.

Il n'existe pas de données dans la littérature sur l'implication de ces possibles adaptations dans l'efficacité des traitements chez l'obèse.

Il est certain que la perte de poids améliore l'inflammation et, de ce fait, améliore le psoriasis par réduction du TNF α , de l'IL6, de la leptine et de l'insulinorésistance [2].

Les régimes hypocaloriques sont en première ligne [3]. La place de la chirurgie bariatrique reste à déterminer [4]. Il est malheureusement à noter qu'il existe une possibilité de prise de poids sous anti-TNF α [5] non retrouvée à ce jour sous ustékinumab [6].

L'amélioration du psoriasis pourrait aider les patients obèses à maigrir par l'obtention d'une meilleure image de soi, l'amélioration de dépression et de la qualité de vie [3, 7], une reprise de l'activité physique et par le biais de l'éducation thérapeutique.

L'association semble donc évidente entre psoriasis et obésité, et nécessite

une prise en charge globale de ces deux maladies chroniques. L'amélioration d'une des pathologies améliore l'autre et l'efficacité des traitements. Cela suggère l'intérêt de la mise en place d'une éducation thérapeutique et d'une prise en charge multidisciplinaire.

Bibliographie

1. AL-MUTAIRI N, NOUR T. *Expert Opin Biol Ther*, 2014;14:749-56. doi: 10.1517/14712598.2014.900541. Epub 2014 Mar 24.
2. HAMMINGA EA, VAN DER LELY AJ, NEUMANN HAM *et al*. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: Implications for therapy. *Med Hypotheses*, 2006;67:768-73. Epub 2006 Jun 15.
3. JENSEN P, ZACHARIAE C, CHRISTENSEN R *et al*. *JAMA Dermatol*, 2013;149:795-801. Doi
4. HOSSLER EW, WOOD GC, STILL CD *et al*. *Br J Dermatol*, 2013;168:660-1. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11211.x. Epub 2012 Dec 13.
5. GISONDI P, COTENA C, TESSARI G *et al*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008;22:341-4. Epub 2007 Nov 14.
6. GISONDI P, CONTI A, GALDO G *et al*. *Br J Dermatol*, 2013;168:1124-7. doi: 10.1111/bjd.12235.
7. SANDOVAL LF, PIERCE A, DAVIS SA *et al*. *Br J Dermatol*, 2014 Aug 13. doi: 10.1111/bjd.13345

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

Inhibiteur de BRAF dès la première ligne

dans le mélanome non résectable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600



TAFINLAR® 50 mg et 75 mg, gélules, dabrafenib. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Les professionnels de santé sont encouragés à déclarer tous les effets indésirables suspectés via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (www.ansm.sante.fr).

COMPOSITION* : Dabrafenib (sous forme de mésylate) : 50 ou 75 mg pour une gélule.

Excipients*. **DONNÉES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques*** : Le dabrafenib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résectable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Posologie et mode d'administration* : Initiation et surveillance du traitement par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Avant d'initier le traitement : confirmation par un test validé, qu'il s'agit d'une tumeur exprimant la mutation BRAF V600. Patients atteints de mélanome non porteur d'une mutation BRAF : ne pas utiliser (efficacité et sécurité du dabrafenib non établies chez ces patients). **Posologie*** : Dose recommandée : 150 mg (soit 2 gélules de 75 mg) 2 fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg). Le dabrafenib doit être pris au moins 1 heure avant, ou au moins 2 heures après un repas, avec un intervalle d'environ 12 heures entre les doses. A prendre tous les jours aux mêmes heures afin d'optimiser l'observance. CTJ : 248,80 €. Poursuivre le traitement tant que le patient en tire un bénéfice thérapeutique, ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Omission d'une dose : Ne pas prendre la dose s'il reste moins de 6 heures avant la prise suivante. **Adaptations posologiques*** : La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de dose ou un arrêt du traitement. Adaptations posologiques conduisant à une dose inférieure à 50 mg, 2 fois par jour : non recommandé. Cl. RCP. **Mode d'administration*** : Gélules à avaler entières avec de l'eau. Ne pas croquer, ouvrir ou mélanger les gélules avec de la nourriture ou des liquides.

Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*** : Pyrexie, Carcinome épidermoïde cutané (CEC), nouveau mélanome primitif, récidives de tumeurs non cutanées ou tumeurs non cutanées secondaires, insuffisance rénale, urticaire, pancréatite, allongement de l'intervalle QT : cf. RCP. **Effets d'autres substances sur le dabrafenib*** : Inducteurs puissants des cytochromes CYP2C8 et CYP3A4, agents augmentant le pH gastrique : éviter dans la mesure du possible. **Effet du dabrafenib sur d'autres substances*** : Utilisation concomitante avec des médicaments qui sont des substrats sensibles de certaines enzymes de métabolisation ou de protéines de transport : à éviter s'il n'est pas possible de suivre l'efficacité ou d'adapter la posologie. Administration concomitante avec la warfarine : possible diminution de l'exposition à la warfarine : prudence et surveillance renforcée de l'INR recommandée. Administration concomitante avec la digoxine : possible diminution de l'exposition à la

digoxine : prudence et surveillance renforcée de la digoxine recommandée. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction***. **Fertilité, grossesse et allaitement*** : **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*** : Prendre en compte l'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables. Informer les patients du risque potentiel de fatigue et de problèmes oculaires.

Effets indésirables* : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 15\%$) avec le dabrafenib ont été : hyperkératose, papillomes, alopecie, éruptions cutanées, pyrexie, arthralgies, céphalées, fatigue, nausées, et vomissements. **Très fréquent** $\geq 1/10$: papillome, diminution de l'appétit, céphalées, toux, nausées, vomissements, diarrhée, hyperkératose, alopecie, éruption cutanée, syndrome d'érythrodyesthésie palmo-plantaire, arthralgie, myalgie, douleur dans les extrémités, fièvre, fatigue, frissons, asthénie. **Frequent** $\geq 1/100$ à $< 1/10$: carcinome épidermoïde cutané, kératose séborrhéique, acrochordon (excroissance bénigne cutanée), carcinome basocellulaire, hypophosphatémie, hyperglycémie, constipation, sécheresse cutanée, prurit, kératose actinique, lésions cutanées, érythème, syndrome pseudo-grippal, diminution de la FEVG. **Peu fréquent** $\geq 1/1000$ à $< 1/100$: nouveau mélanome primitif, hypersensibilité, panniculite, urticaire, pancréatite, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, néphrite, allongement de l'intervalle QT. **Surdosage***.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES* : **Propriétés pharmacodynamiques*** : Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase : code ATC : L01XE23. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES** : **Durée de conservation** : 2 ans. **Nature et contenu de l'emballage extérieur*** : **Précautions particulières d'élimination*** : **PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : 34009 275 496 7 0 : TAFINLAR® 50 mg, gélule – Flacon (PEHD) – Boîte de 120 gélules. Prix : 4989,68 €. 34009 275 497 3 1 : TAFINLAR® 75 mg, gélule – Flacon (PEHD) – Boîte de 120 gélules. Prix : 7463,97 €.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE : Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Remb. Sec. Soc. 100 %. Agréé collec. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Carrablinry, Carrigaline, County Cork, Irlande. **REPRÉSENTANT LOCAL** : Laboratoire GlaxoSmithKline, 100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex – Tél. : 01.39.17.80.00, Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45.

DATE D'APPROBATION : Juillet 2014. Version n° TAF1R2_14. * Pour une information complète, veuillez consulter le dictionnaire VIDAL.

