

Fiche de dermoscopie n° 13

Traitement du psoriasis unguéal

Mélanome : où en sommes-nous aujourd'hui ?

Érythème fessier : que faire quand ça ne veut pas guérir ?

Réflexions éthiques sur la confraternité

Les techniques Western Blot et ELISA

La dermoscopie à l'aide du laseriste





“Une mutuelle
d’assurance
créée par et pour
les professionnels
de santé...
ça change quoi ?,,

**NOUS VOUS ASSURONS
DES GARANTIES ADAPTÉES
À VOTRE PROFESSION.**

**Nous agissons toujours
dans votre intérêt.**

3233

Service gratuit
+ prix appel

macsf.fr

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRETARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 4^e trimestre 2019

Sommaire

Novembre 2019

Cahier 1

n° 286

FICHE PRATIQUE

- 5** Fiche de dermoscopie n° 13
L. Thomas

REVUES GÉNÉRALES

- 15** Actualités dans la dermatite atopique de l'adulte
A.-C. Bursztejn
- 20** Traitement du psoriasis unguéal
A. Villani, D. Jullien
- 26** Mélanome : où en sommes-nous aujourd'hui ?
P. Tétu, B. Baroudjian, J. Delyon,
C. Lebbé
- 33** Réflexions éthiques sur la confraternité
M. Moyal-Barracco,
D. Penso-Assathiany
- 37** Érythème fessier : que faire quand ça ne veut pas guérir ?
L. Fertitta

IMMUNOLOGIE POUR LE PRATICIEN

- 45** Deux techniques phares pour la détection des anticorps circulants : Western Blot et ELISA
O. Dereure



PEAU ET LASERS

- 48** L'œil et le photon : la dermoscopie à l'aide du laseriste
H. Cartier, T. Fusade, B. Pusel

Un cahier 2 : "2^e Journée scientifique ResoVerneuil" est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 14.

Image de couverture
©Evgeniy Kalinovskiy@shutterstock.

abbvie

LIBÉREZ VOS PATIENTS

**Nouvel inhibiteur
sélectif de l'IL-23 p19.¹**

**SKYRIZI™ 75 mg,
solution injectable
en seringue préremplie est
indiqué dans le traitement
du psoriasis en plaques modéré
à sévère chez l'adulte qui nécessite
un traitement systémique.¹**

Non disponible, non remboursable et non agréé aux
collectivités à ce jour (demande d'admission à l'étude).

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

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale
et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.

1. Résumé des caractéristiques du produit SKYRIZI™.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques
du Produit SKYRIZI™ sur le site internet de l'EMA (European Medicines Agency)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_fr.pdf ou en flashant ce QR code


Skyrizi™
(risankizumab)

Fiche pratique

Fiche de dermoscopie n° 13

Cas clinique

Il s'agit d'une femme de 77 ans, de phototype IIIb avec une aptitude moyenne au bronzage. Elle n'a jamais vécu outre-mer, n'a jamais fait d'UV artificiels, son activité professionnelle est à 80 % intérieure et ses loisirs ensoleillés sont modérés. Elle n'a pas d'antécédent dermatologique personnel ou familial et consulte pour une lésion unique, rouge, découverte il y a un peu plus d'un an sur la face interne du 1/3 supérieur de sa jambe droite et qui s'étend lentement (*fig. 1*). Elle ne ressent ni douleur ni prurit mais avoue excorier la lésion de temps en temps par grattage "machinal". Il n'y a jamais eu de saignement important.

Son médecin traitant lui a donné une préparation imidazolée dans l'hypothèse d'une "mycose" mais ce traitement n'a pas été efficace, ce qui le conduit à vous l'adresser.

L'examen cutané corps entier ne retrouve aucune lésion similaire sur l'ensemble du tégument et il n'y a pas d'autre altération significative sur le reste de la peau. L'examen dermoscopique (polarisation + immersion) de cette lésion est présenté sur la *figure 2*.

Quel est votre diagnostic ?

Quelle est votre proposition de prise en charge ?



Fig. 1.



Fig. 2.

Fiche pratique



Fig. 3.

Solution

1. Quel est votre diagnostic ? (fig. 3)

Cette lésion est unique, elle survient dans une zone d'exposition solaire intermittente chez une patiente de 77 ans (fig. 1). Elle est cliniquement érythémato-squameuse, bien limitée et semble excoriée à la partie supérieure. Elle ne paraît pas pigmentée. Son caractère unique est en faveur d'une lésion "tumorale" et plutôt contre une pathologie cutanée inflammatoire mais sans totalement en éliminer l'hypothèse. Elle est cliniquement compatible avec un carcinome basocellulaire érythémateux ou une maladie de Bowen.

L'examen dermoscopique objective des vaisseaux arrondis de taille variable groupés en bouquets, quelques squames (toutefois moins bien visibles en dermoscopie qu'à l'œil nu) et quelques zones pigmentées brun-gris principalement en périphérie. Tous ces éléments suggèrent le diagnostic de maladie de Bowen.

2. Quelle est votre proposition de prise en charge ?

Une biopsie partielle confirmera le diagnostic de maladie de Bowen (ou carcinome spinocellulaire intraépider-

mique). La lésion sera traitée par des applications de 5-fluorouracile topique à 5 % pendant 4 semaines mais d'autres alternatives thérapeutiques auraient été licites.

La consultation de contrôle à 6 mois puis à 18 mois ne montrera pas de récurrence locale ni d'apparition de nouvelle lésion similaire.

Commentaires

Sur la dermoscopie en polarisation + immersion (fig. 4), on observe :

- des images vasculaires arrondies de diamètre variable groupées "en bouquets" (**cercles rouges**) séparées par des zones sans structure hypochromes ou achromiques (**flèches vertes**);
- à plus fort grossissement (**cartouche violet "A"**) les structures vasculaires sont pelotonnées, de taille variable et séparées les unes des autres par des

- espaces plus clairs. La morphologie de ces vaisseaux est dite "glomérulaire";
- des zones, principalement périphériques, d'hyperpigmentation brun-grisâtre (**flèches jaunes**);
- à plus fort grossissement (**cartouche orange "B"**) ces zones d'hyperpigmentation sont formées de lignes parallèles de points brun-gris disposées radialement par rapport à la lésion;
- des squames (**flèches bleues**).

Le triptyque dermoscopique vaisseaux "glomérulaires" + pigmentation en lignes de points gris-brun radiaires + squames est typique de la maladie de Bowen. Il s'agit d'une des situations diagnostiques au cours desquelles les vaisseaux normaux de la peau – ici les vaisseaux des papilles dermiques – se trouvent altérés dans l'environnement tumoral de manière parfois suffisamment spécifique pour suggérer un ou quelques diagnostics.

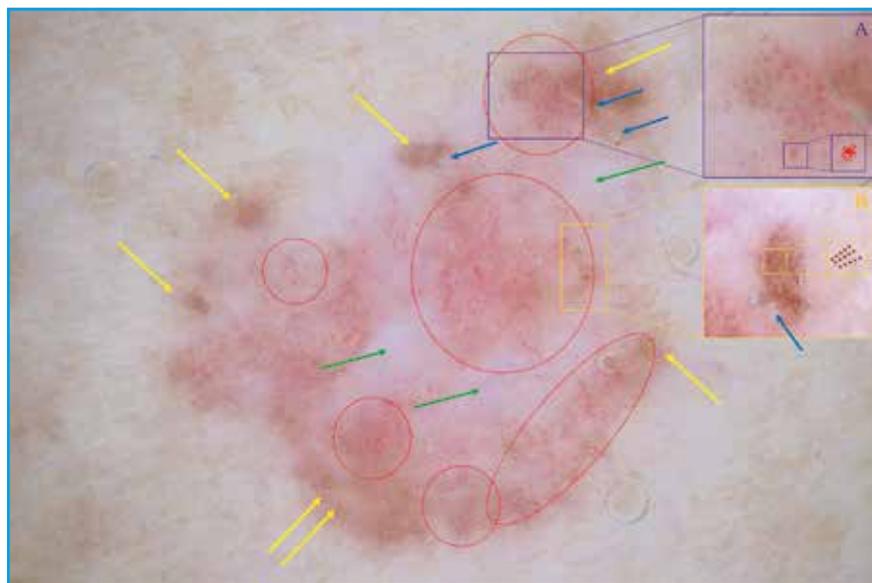


Fig. 4.

Les patrons dermoscopiques “spécifiques” (liés aux altérations des vaisseaux normaux de la peau dans l’environnement tumoral)

L. THOMAS

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

La dermoscopie reflète l’anatomie, les propriétés optiques de la peau et des chromophores qui y sont inclus, c’est ainsi que la présence de mélanine dans la peau ou les annexes va composer des patrons dermoscopiques pigmentés qui ont été abordés dans les 12 fiches précédentes de cette série. Mais il existe d’autres chromophores naturels dans la peau qui ont aussi une traduction dermoscopique. L’hémoglobine intracellulaire (dans les globules rouges circulants) apparaîtra rouge en dermoscopie alors qu’elle sera violette, brune ou noire en position extracellulaire.

Trois types vasculaires peuvent être observés en dermoscopie :

- des vaisseaux proprement tumoraux ou malformatifs dans les angiomes, angio-kératomes et autres lésions de nature vasculaire (cf. fiche à venir “patron sacculaire”);
- des néo-vaisseaux présents dans le stroma des tumeurs, le plus souvent malignes, constituant les patrons vasculaires atypiques abordés dans la fiche n°12;
- les vaisseaux naturels papillaires ou sous-papillaires de la peau qui apparaîtront dilatés et bien souvent déformés au voisinage d’une tumeur ou d’un processus pathologique et qui font l’objet de ce chapitre.

■ Anatomie

Un préambule anatomique est indispensable si on veut bien comprendre le cheminement diagnostique dermoscopique devant une lésion cliniquement achromique :

- sauf dans les tumeurs ou malformations vasculaires (“angiomes”), les vaisseaux observés en dermoscopie ne sont pas partie constituante de la tumeur observée mais sont au contraire soit des vaisseaux normaux de la peau déformés ou modifiés par la présence de la tumeur (sujet de cette fiche), soit des néo-vaisseaux présents dans la stroma-réaction tumorale et en constituant le microenvironnement vasculaire (cf. fiche n°12);
- c’est ainsi que l’observation des structures vasculaires, constituée généralement de symptômes non spécifiques et peu discriminants sur le plan nosologique, ne pourra donner qu’une appréc-

ciation indirecte de la nature tumorale. C’est donc bien souvent vers une liste de diagnostics différentiels possibles, plutôt que vers un diagnostic étiologique unique, que va nous entraîner cette analyse sémiologique;

- dans la première fiche (n°12) nous avons abordé uniquement les éléments sémiologiques “généralistes” orientant vers le diagnostic de pathologie cutanée maligne et devant systématiquement conduire à une biopsie;
- dans celle-ci nous aborderons certains aspects vasculaires plus évocateurs de telle ou telle lésion (ou groupe nosographique de lésions) qu’elle soit maligne ou bénigne;
- il est toutefois abusif de parler de sémiologie “spécifique” d’un diagnostic car finalement ces altérations ne concernent que deux structures vasculaires distinctes (fig. 5) – les vaisseaux papillaires et les plexus horizontaux sous-papillaires

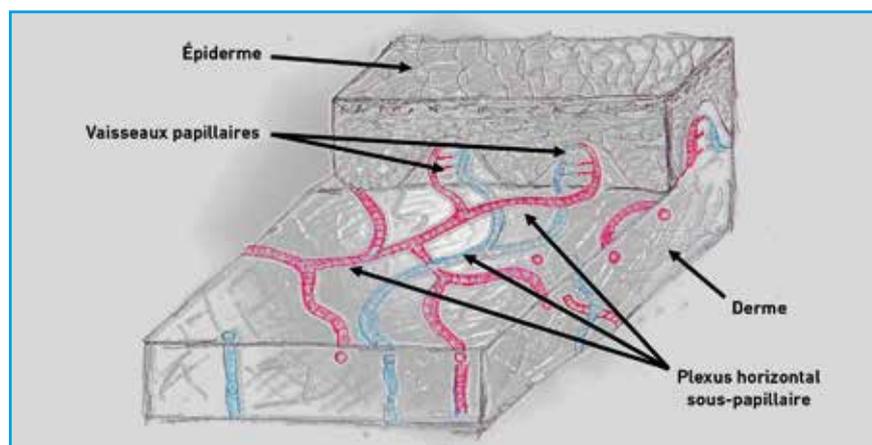


Fig. 5.

I Fiche pratique

sous-papillaires – en conséquence, des images similaires sont partagées par beaucoup de pathologies différentes, mais impactant de manière similaire les vaisseaux, principalement du fait de leur situation intraépidermique ou sous-épidermique ou les deux;

– ainsi les images dermoscopiques vasculaires, dans la plupart des lésions achromiques, et singulièrement dans les lésions tumorales bénignes ou malignes, qu’elles soient épithéliales, mélaniques ou conjonctives, ne sont que le reflet indirect des contours de la tumeur et, parfois, de son potentiel à susciter un phénomène de néo-vascularisation et non un effet direct de la présence des cellules tumorales elles-mêmes.

Les signes vasculaires envisagés dans ce chapitre sont liés à l’impact de la tumeur sur les structures vasculaires physiologiques de la peau alors que les symptômes vasculaires liés à la néo-vascularisation tumorale ont été abordés dans le précédent.

I Technique dermoscopique

Il est important de noter que les modalités d’examen modifient de manière importante les éléments sémiologiques observés en particulier en cas de tumeur achromique. Le chromophore étant intravasculaire et les vaisseaux compressibles, l’examen dermoscopique devra s’attacher à modifier le moins possible les structures vasculaires en exerçant soit aucune pression (dermoscopie sans contact et en lumière polarisée), soit, en dermoscopie de contact, le moins de contrainte mécanique possible sur la lésion en utilisant un gel d’immersion épais type gel d’échographie (non coloré) ou gel hydroalcoolique suffisamment visqueux (Parel). En outre, certaines lésions achromiques étant papuleuses, il faudra, en immersion, prêter une attention particulière à la pression exercée par l’outil sur la zone la plus en relief afin de ne pas y masquer les signes vasculaires.

L’examen dermoscopique se fera enfin sous différents angles d’observation afin de mieux apprécier l’aspect tridimensionnel de la répartition des structures vasculaires au sein de la lésion et d’en observer toutes les caractéristiques géométriques.

La prise de photodermoscopies de qualité des tumeurs achromiques, notamment pour leur usage en télémédecine, ne peut se faire qu’en combinant contact avec faible appui + immersion dans un gel épais + polarisation.

I Les patrons dermoscopiques dits “spécifiques”

On a vu que ces images ne sont en aucun cas spécifiques d’un seul diagnostic mais leur présence reflète une altération des structures vasculaires normales papillaires ou sous-papillaires de la peau évocatrice d’un groupe diagnostique plus restreint que les patrons vasculaires dits “atypiques” qui, à la rare exception du granulome pyogénique près, signent la malignité de la lésion sans en prédire la nature précise. Ces images vasculaires dites “spécifiques” n’ont en revanche

aucune valeur discriminative entre lésion bénigne ou maligne. Rappelons enfin que la présence de plus de deux types vasculaires dits “spécifiques” au sein d’une même lésion définit le patron vasculaire multicomposé qui est l’un des patrons vasculaires atypiques, le plus souvent malin (*cf. fiche n°12*).

1. Les vaisseaux “en virgule”

Ces structures vasculaires ont une silhouette incurvée en forme de virgule (*fig. 6*). Les différents éléments vasculaires du patron “en virgule” sont de taille variable (épaisseur et longueur) et leur forme géométrique varie en fonction de l’angle d’observation (*fig. 7 et 8: cartouche*). Sur le plan anatomique, elles correspondent à des vaisseaux papillaires extrêmement allongés vus selon différents angles d’observation. La dermoscopie étant un mode d’examen bidimensionnel de phénomènes tridimensionnels, cela explique leurs taille et épaisseur variables de l’un à l’autre et le caractère changeant de leur incurvation suivant le point de vue adopté pour l’observation. Ainsi, sur une photo instantanée, bien peu de vaisseaux d’une lésion donnée montrent en même temps la

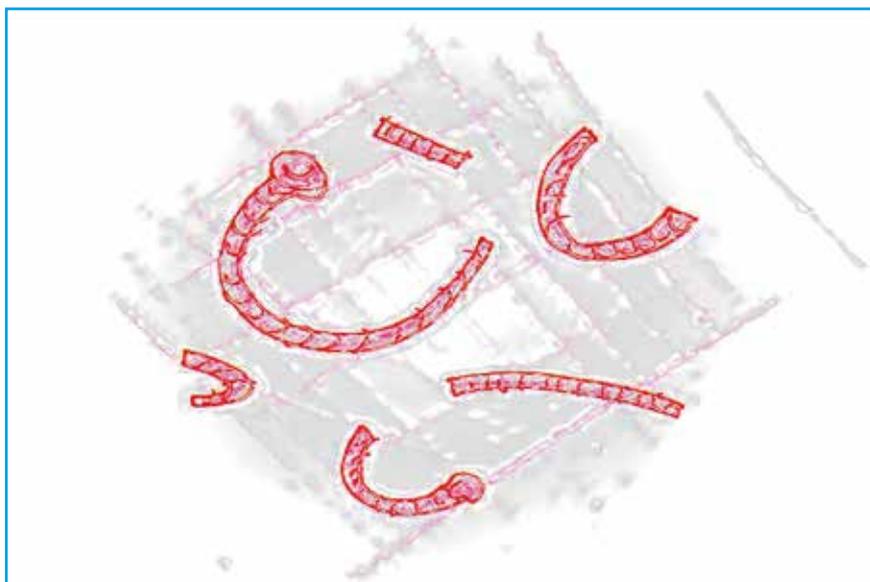


Fig. 6.

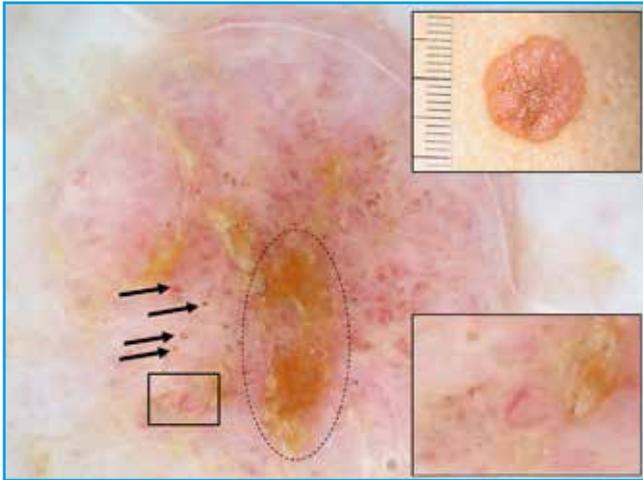


Fig. 7.

courbure typique de ces virgules, certains vaisseaux adoptant une morphologie plus rectiligne dans certaines positions du regard. C'est l'examen *live* de l'ensemble des différents points de vue, par sommation des informations perçues par l'observateur, qui permet de confirmer la présence majoritaire de virgules.

Le patron vasculaire en virgule est observé au sein des nævus pigmentaires papuleux (souvent de type congénital) et il s'explique par l'allongement spectaculaire des papilles dermiques au voisinage de la prolifération mélanocytaire dermique.

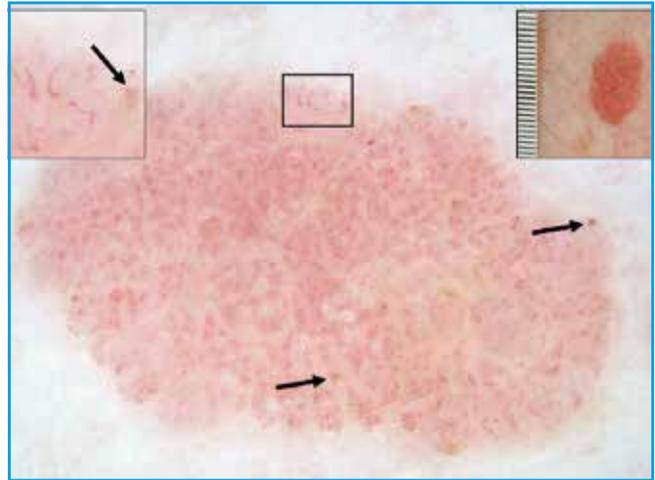


Fig. 8.

Il est habituel de retrouver quelques globules bruns dans ces lésions cliniquement achromiques (*fig. 7 et 8: flèches*). Parfois, l'hyperkératose de surface est responsable de la présence de squames blanches ou orangées (*fig. 7: ovale pointillé*).

2. Les vaisseaux "en points et globules"

Ces structures vasculaires sont arrondies, régulières dans leur taille et uniformément rouges ; elles sont le plus souvent disposées de manière globalement régulière et équidistante (*fig. 9*). Il s'agit également de vaisseaux papillaires mais situés au sein de lésions planes ou

très peu papuleuses et observés dans l'axe de la papille, ce qui explique leur caractère équidistant. Ces vaisseaux sont observés dans tous les érythèmes inflammatoires comme le psoriasis, l'eczéma ou le lichen plan (*fig. 10* représentant un lichen plan avec des stries de Wickham [*flèches*] caractéristiques), toutefois il ne s'agit habituellement pas de lésions uniques comme le sont volontiers les tumeurs.

En pathologie tumorale, ces vaisseaux en points et globules sont volontiers observés dans les lésions mélanocytaires cliniquement amélanotiques : les nævus et

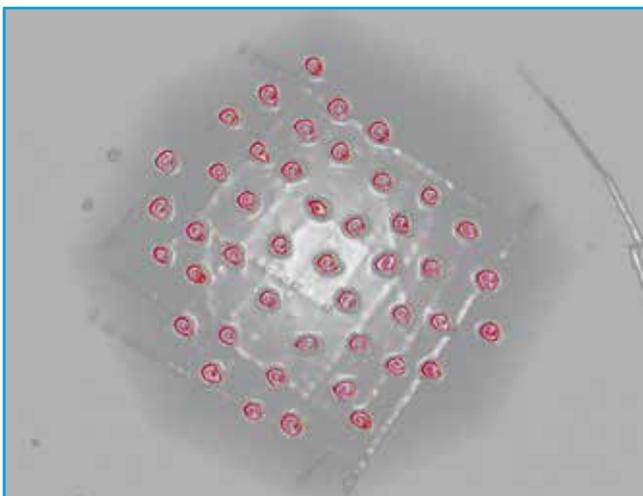


Fig. 9.



Fig. 10.

I Fiche pratique

tumeurs de Spitz (**fig. 11 : cartouche**), les mélanomes achromiques plans (**fig. 12 : cartouche**) et quelques nævus pigmentaires achromiques plans. Parfois, une aide diagnostique est apportée par la présence de pigment (**fig. 11 et 12 : flèches**) qu'on appelle parfois improprement "restes de pigmentation" (personne ne pouvant affirmer qu'il y a eu un état antérieur plus pigmenté et qu'il s'agit donc de restes).

3. Les vaisseaux "glomérulaires"

Ces structures apparaissent également arrondies en dermoscopie à faible grossissement mais de taille variable et regroupées "en bouquets". C'est à fort grossissement que l'on peut observer

leur aspect pelotonné qui les a fait comparer au glomérules rénaux (**fig. 13**). Ils correspondent également à des vaisseaux papillaires mais hyper-convolutés du fait de l'hyperacanthose et de la papillomatose qui caractérisent histopathologiquement la maladie de Bowen. La présence de squames irrégulières en taille et en épaisseur et, parfois, comme dans le cas introductif, la présence de discrètes lignes radiaires de points gris-brun en périphérie complètent le tableau (**fig. 2, 3, 4 et 14**).

4. Les vaisseaux "en épingle à cheveu"

Ces structures ne sont observées que sur les lésions papuleuses et correspondent également à des boucles vasculaires des

papilles dermiques mais très allongées et observées de côté. On objective ainsi une papille constituée de sa boucle vasculaire en forme d'épingle à cheveu plus ou moins tarabiscotée et entourée d'un halo blanc légèrement translucide correspondant à l'épiderme vivant adjacent (**fig. 15**). Parfois, le tableau est complété par la présence de structures orangées (kératine morte) qui traduit la poursuite du processus de kératinisation qui va se terminer par la production de structures blanches opaques (kératine desquamante) (**fig. 16 et 18**). Ces images sont observées dans toutes les tumeurs kératinisantes : carcinome spinocellulaire (**fig. 16 et 17**), verrue virale (**fig. 18**), kératose séborrhéique (**fig. 19**). La surcharge pigmentaire est plutôt en faveur

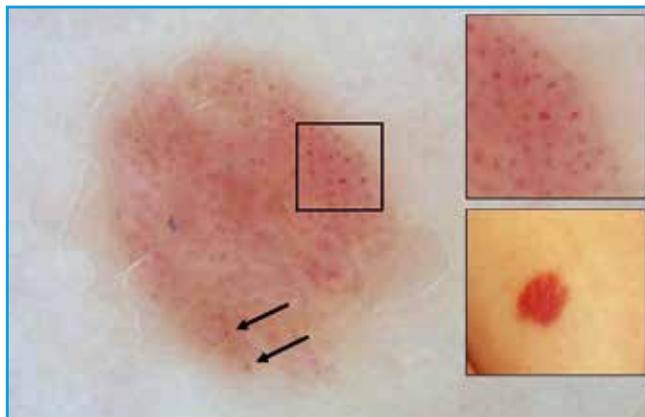


Fig. 11.

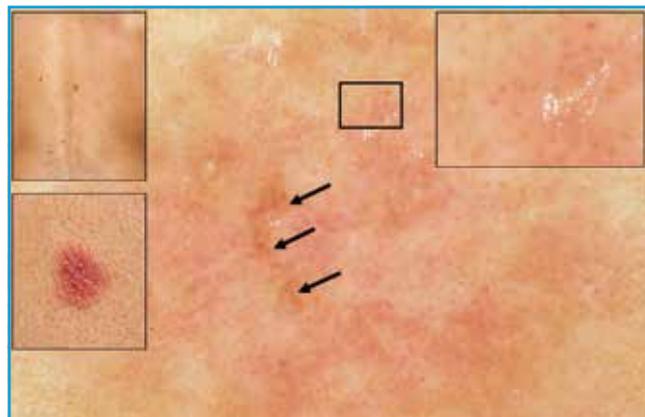


Fig. 12.

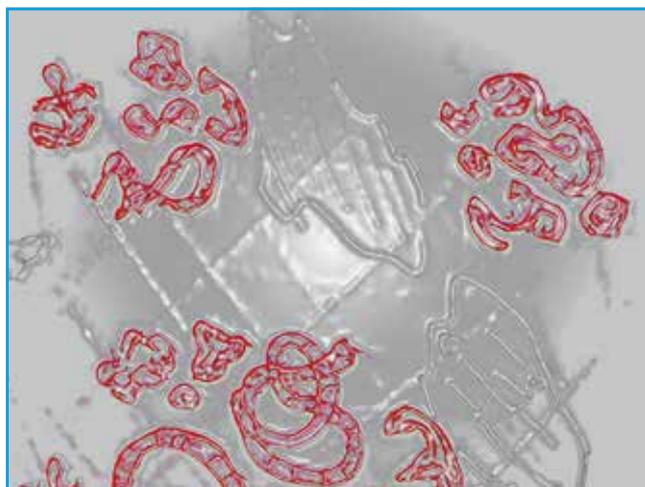


Fig. 13.

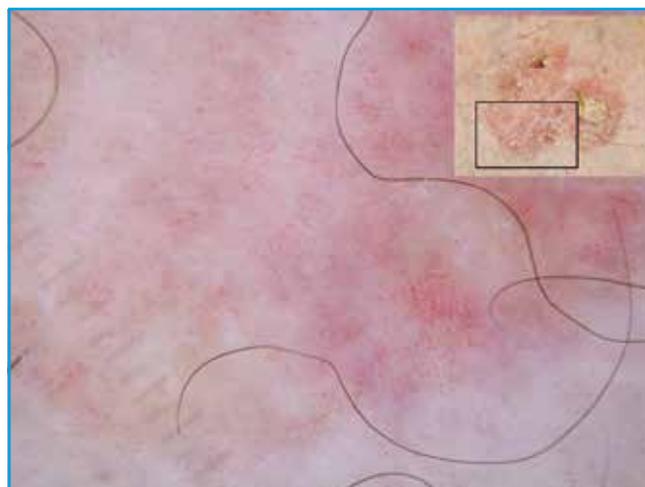


Fig. 14.



Fig. 15.

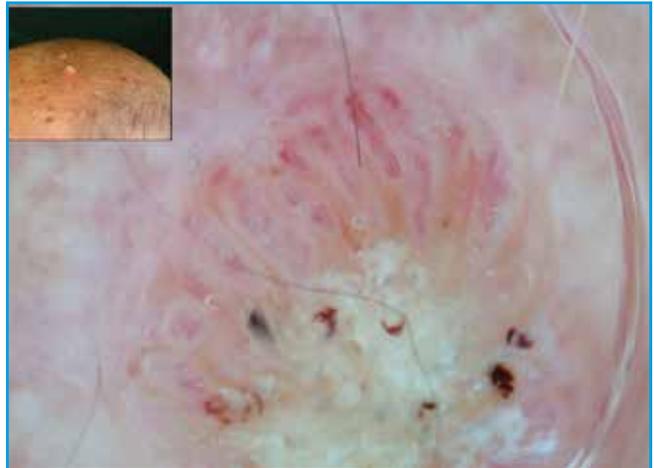


Fig. 16.



Fig. 17.

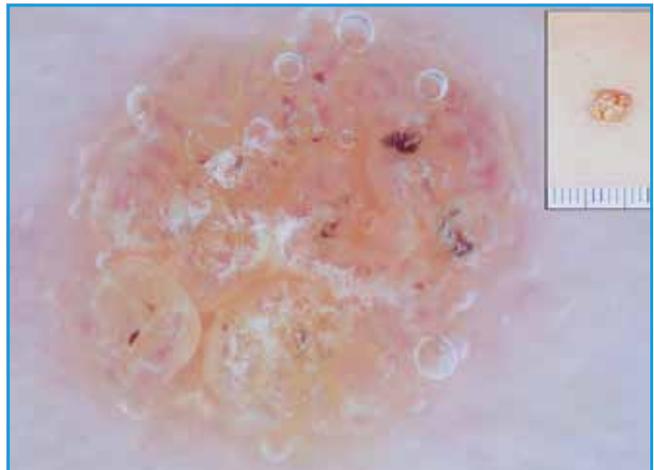


Fig. 18.

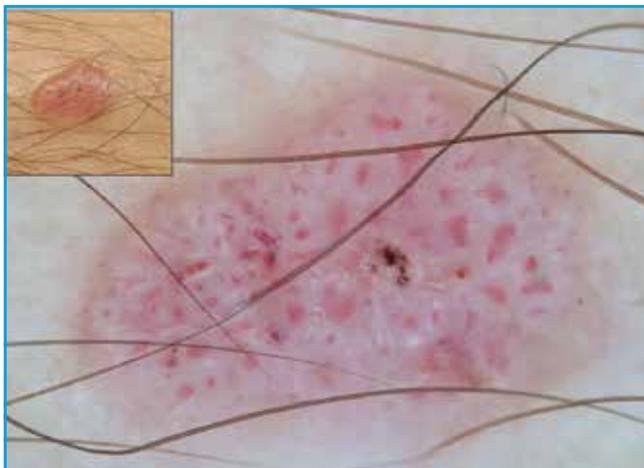


Fig. 19.

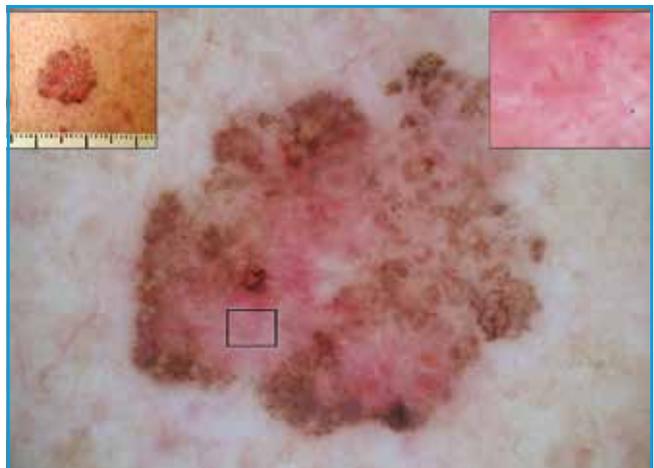


Fig. 20.

I Fiche pratique

POINTS FORTS

- Les **lésions cutanées achromiques** sont de diagnostic étiologique difficile et l'**examen dermoscopique permet généralement d'évoquer une liste de diagnostics différentiels** plutôt qu'une hypothèse unique.
- À côté des patrons vasculaires atypiques aspécifiques décrits dans la précédente fiche, existent les patrons **vasculaires improprement dits "spécifiques"** liés à l'**impact de la lésion sur les structures vasculaires physiologiques** papillaires ou sous-papillaires de la peau.
- Les **vaisseaux en virgule** sont associés aux **nævus tubéreux le plus souvent congénitaux ou de type congénital**.
- Les **vaisseaux en points et globules** régulièrement espacés correspondent à une vasodilatation des vaisseaux papillaires au sein d'une lésion plane. On les observe dans :
 - les différents érythèmes inflammatoires ;
 - les **tumeurs et nævus de Spitz** achromiques ;
 - les **nævus amélanotiques** plans ;
 - les **mélanomes achromiques** plans.
 Dans ces trois derniers cas, la lésion est habituellement unique et on peut y retrouver, inconstamment toutefois, des "**restes de pigmentation**".
- Les **vaisseaux glomérulaires** sont de taille variable, regroupés en bouquets et associés à des **squames** et parfois de **fines lignes radiaires de points gris-brun**. Ils sont observés dans la **maladie de Bowen**.
- Les **vaisseaux en épingle à cheveu entourés d'un halo blanc** sont observés dans les tumeurs kératinisantes comme les **verrues virales**, les **kératoses séborrhéiques** et les **carcinomes spinocellulaires**. Leur disposition régulière en cercle convergent est associée au type cratériforme du carcinome spinocellulaire.
- Les **vaisseaux arborescents** sont associés au **carcinome basocellulaire** mais également à **tous les processus qui soulèvent l'épiderme** en l'amincissant qu'ils soient bénins ou malins. Leur **disposition en couronne** est associée à l'**hyperplasie sébacée bénigne** et au **molluscum contagiosum**.

de la kératose séborrhéique (*fig. 20*) et la présence d'un piqueté purpurique en faveur d'une verrue mais il est souvent difficile d'éliminer l'hypothèse d'un carcinome spinocellulaire, en particulier si la lésion est dermoscopiquement totalement achromique.

5. Les vaisseaux "arborescents"

Les vaisseaux arborescents correspondent aux plexus horizontaux sous-papillaires soulevés par un processus pathologique siégeant immédiatement en dessous, dans le terme

réticulaire. Ils sont très nets puisque observés à travers un épiderme aminci distendu par le processus tumoral (*fig. 21*). Ils sont, bien sûr, très évocateurs de carcinome basocellulaire (*cf. fiche n°6 et fig. 22*) mais ne sont pas du tout spécifiques puisque observés dans tous les processus, tumoraux ou non, soulevant l'épiderme comme les cicatrices hypertrophiques ou chéloïdes, les kystes épidermoïdes, tumeur de Pinkus, dermatofibrosarcome protubérant, carcinome neuro-endocrine, tumeurs annexielles, *molluscum contagiosum*, hyperplasies sébacées, certains carcinomes spinocellulaires (*fig. 23*), etc.

Les dispositions anatomiques particulières des vaisseaux dits "spécifiques"

Les structures vasculaires observées en dermoscopie ont parfois une disposition ou un regroupement sémiologique particulier, c'est ce que nous avons vu dans la *fiche n°12* avec le patron vasculaire multicomposé (plus de deux types de vaisseaux au sein de la même lésion) ou plus haut avec la disposition "en bouquets" des vaisseaux glomérulaires de la maladie de Bowen. Il existe d'autres dispositions anatomiques particulières dont l'observation permet de restreindre la liste des diagnostics différentiels.

1. Les vaisseaux globulaires disposés en "collier de perles"

On peut dire que cette disposition est la seule qui soit quasi pathognomonique (*fig. 24*) : elle correspond à l'image dermoscopique tout à fait particulière de l'acanthome à cellules claires.

2. Les vaisseaux "arborescents disposés en couronne"

Ces vaisseaux arborescents sont également formés des plexus horizontaux sous-papillaires mais ils ont la particularité de se disposer en encorbellement en périphérie de la lésion sans jamais entrer dans la

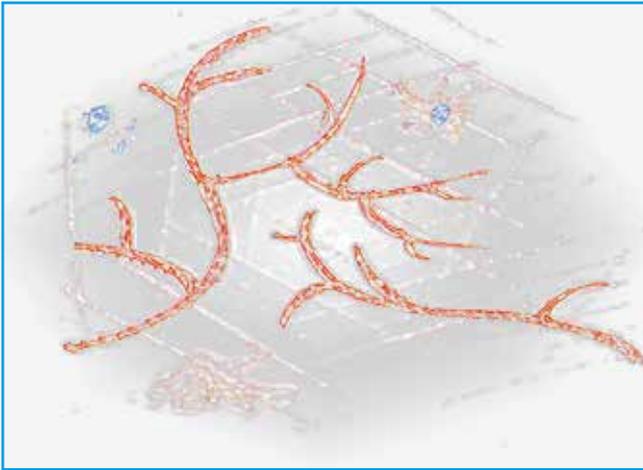


Fig. 21.

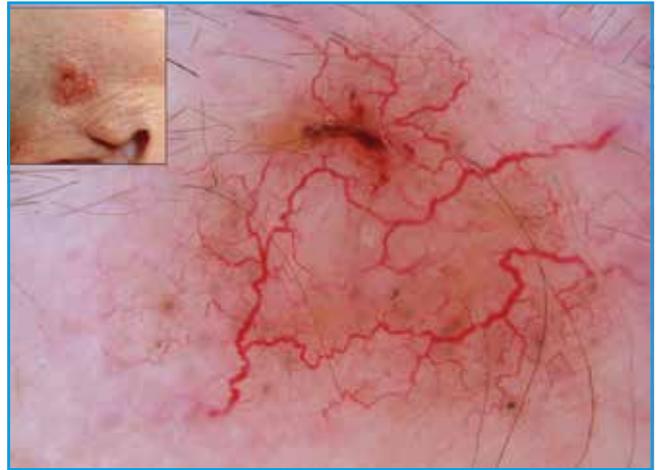


Fig. 22.



Fig. 23.

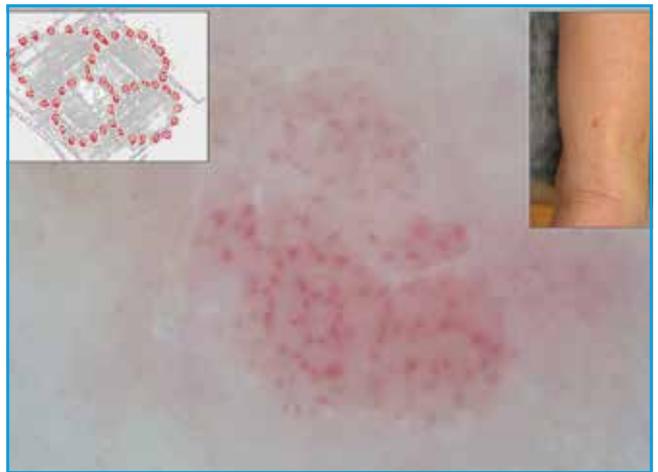


Fig. 24.



Fig. 25.



Fig. 26.

Revue générale

Actualités dans la dermatite atopique de l'adulte

RÉSUMÉ : La dermatite atopique (DA) est une maladie chronique multifactorielle évoluant par poussées. Cette maladie appartient au spectre de l'atopie pouvant associer allergies alimentaires, asthme, rhinite ou conjonctivite saisonnières. De multiples facteurs sont susceptibles d'influencer l'histoire naturelle de la dermatite atopique. Le traitement local, associant émoulinant pour traiter la xérose et dermocorticoïdes pour le traitement des poussées inflammatoires, suffit dans la très grande majorité des formes modérées. Depuis septembre 2017, le dupilumab a l'AMM pour le traitement des DA modérées à sévères de l'adulte et depuis août 2019 pour les patients âgés de 12 ans et plus.



A.-C. BURSZEJN
Service de Dermato-Allergologie
CHU de Nancy – Hôpitaux de Brabois,
VANDŒUVRE-LÈS-NANCY.

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire chronique connue de très longue date puisque les premières descriptions et illustrations de cette pathologie remontent au XVIII^e siècle, le terme d'eczéma infantile apparaissant quant à lui à la fin du XIX^e [1]. Il s'agit d'une maladie multifactorielle, souvent chronique, qui affecte environ 1 enfant sur 5 et reste active à l'âge adulte dans environ 15 % des cas. C'est la dermatose inflammatoire chronique la plus fréquente chez les patients de plus de 15 ans. Comme pour toute maladie chronique, elle nécessite une alliance thérapeutique pour limiter l'inobservance des patients, grâce à une bonne compréhension de la maladie par les malades et leurs soignants.

Épidémiologie – Histoire naturelle de la DA

La DA a une prévalence élevée dans les pays dits "développés" avec une forte corrélation entre la latitude et sa prévalence, sans doute liée à l'effet anti-inflammatoire des rayonnements ultraviolets. Il existe également une différence importante de prévalence entre

les villes et les zones rurales, la DA touchant majoritairement les habitants des zones urbaines [2].

L'histoire naturelle de la DA commence souvent avant l'âge de 2 ans, entre 3 et 6 mois en règle générale. Classiquement, les symptômes s'améliorent dans l'enfance. On peut ensuite observer une récurrence des lésions à l'âge adulte, entre 25 et 35 ans, et le plus souvent une nouvelle amélioration après 50 ans [3]. Le sex-ratio est globalement équilibré. La DA appartient au spectre de l'atopie qui peut associer un eczéma à des allergies alimentaires, souvent précoces, à un asthme qui apparaît dans l'enfance, à une rhinite ou à une conjonctivite allergique d'apparition plus tardive. Des formes de révélation dans l'enfance ou à l'âge adulte, voire chez le sujet âgé, sont aujourd'hui décrites, avec des profils évolutifs très variés (*fig. 1*). La DA est sévère dans environ 10 % des cas [3]. Dans tous les cas, la DA impacte la qualité de vie, le sommeil, la productivité au travail et la santé mentale, notamment par le prurit qui en est l'un des symptômes principaux, à la fois pendant et en dehors des poussées.

Revue générale



Fig. 1 : Photos cliniques de patients atteints de dermatite atopique. **A :** Atteinte du visage suintante et croûteuse chez un bébé de 6 mois. **B :** Chéilite atopique chez une enfant de 9 ans. **C :** Atteinte du visage et du cou chez un adulte. **D :** Atteinte lichénifiée au dos des mains avec multiples excoriations chez un grand enfant. **E :** Atteinte suintante et érosive mal limitée chez un jeune adulte. **F :** Lésions d'eczéma modérées des creux poplités chez une enfant de 9 ans. **G :** Lésions d'eczéma, inflammatoires, mal limitées du tronc (zone convexe) chez un bébé de 6 mois. **H :** Dermatite atopique du sujet âgé (plus de 65 ans). **A** et **G** sont les photos d'un même patient. **B** et **F** sont les photos de la même patiente.

Le diagnostic de la DA est clinique. Il repose sur des critères diagnostiques tels que ceux proposés par Hannifin et Rajka en 1979, par le *United Kingdom Working Party* en 1994 ou l'Organisation mondiale de l'allergie en 2004 [4]. Quels que soient les critères utilisés, il s'agit d'une dermatose prurigineuse, évoluant par poussées sur un fond de xérose. La notion d'antécédent familial d'atopie est également un critère diagnostique important. L'association aux autres items de l'atopie renforce le diagnostic. Avant l'âge de 2 ans, les lésions se localisent sur les zones convexes, en particulier le visage, l'abdomen ou les faces d'extension des membres. Chez l'enfant, les lésions d'eczéma siègent surtout dans les plis (plis des coudes, creux poplités). À l'âge adulte, l'atteinte acrale, des mains en particulier, et du visage sont caractéristiques [5]. Plusieurs diagnostics différentiels peuvent être discutés, notamment une ichtyose vulgaire, un psoriasis, un syndrome de Netherton, un prurigo ou un lymphome cutané.

■ Physiopathogénie

À l'heure actuelle, on reconnaît que la DA est secondaire à un défaut primitif de la barrière cutanée, notamment par déficit en filaggrine. Cette barrière déficiente laisse s'évaporer l'eau, d'où la xérose. Elle laisse pénétrer allergènes et agents irritants induisant la sécrétion de cytokines et de chimiokines et la migration des cellules de Langerhans vers les ganglions lymphatiques qui va entraîner une réponse Th2. Les agents microbiens traversent également cette barrière déficiente et modifient le microbiome cutané, également responsable de sécrétions cytokiniques [5]. Les deux cytokines clés de ces différents événements sont l'interleukine (IL) 4 et l'IL13 qui jouent un rôle dans l'inhibition de l'expression des protéines de la barrière cutanée, l'inhibition de l'expression des peptides antimicrobiens, la production d'immunoglobulines (Ig) E, le recrutement des éosinophiles dans les tissus sièges de l'inflammation et la

prolifération et la différenciation des lymphocytes Th2 (**fig. 2**).

Divers facteurs influencent la survenue de la DA. Le fait que la grossesse se soit déroulée dans une ferme, au contact d'animaux, l'utilisation de lait hypoallergénique chez des enfants ayant un antécédent familial d'atopie, le mode de garde collectif, le fait d'avoir un chien à son domicile avant l'âge de 1 an et les infections parasitaires précoces sont des facteurs qui limiteraient le risque d'apparition d'une DA. À l'inverse, le fait d'être enfant unique, le niveau socio-économique élevé de la mère et la présence d'un chat au domicile seraient des facteurs favorisant l'apparition de la DA.

Des études contradictoires ont été publiées sur l'influence positive ou négative pour la survenue d'une DA des mesures d'éviction des acariens, de la survenue d'infections bactériennes et virales précoces, d'une diversification alimentaire précoce ou de l'allai-

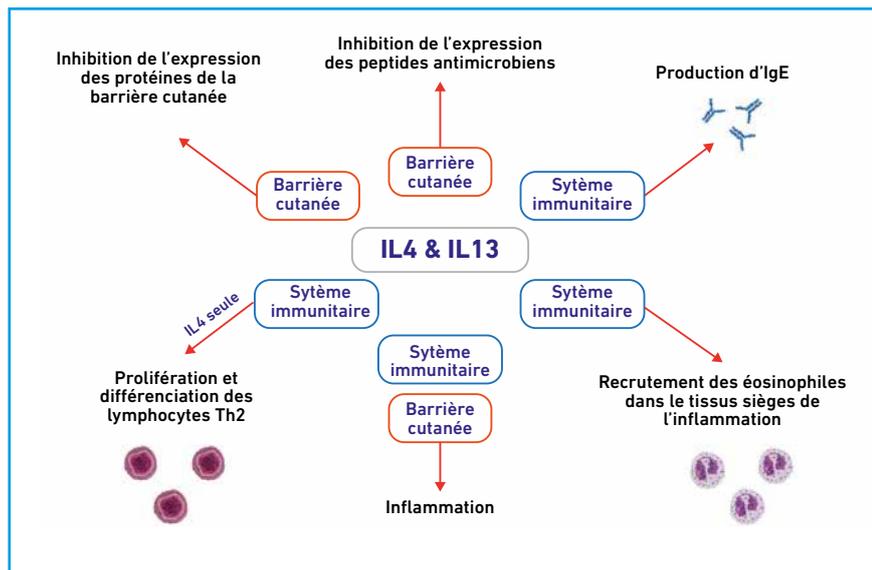


Fig. 2 : Rôle clé des interleukines 4 et 13, ciblées par le dupilumab.

tement maternel prolongé [6, 7]. Ce dernier facteur a été analysé au cours d'une très large étude incluant plus de 50 000 enfants dans 22 pays différents. Au cours de cette étude, il n'a pas été démontré de bénéfice d'un allaitement exclusif prolongé (de plus de 4 mois) dans la survenue d'une DA [8].

Le rôle des probiotiques est également controversé. Ils pourraient avoir un effet préventif modéré, mais de nombreuses questions demeurent : qui doit consommer des probiotiques (sujets à risque, population générale) ? quelle souche utiliser ? à quelle période (grossesse, accouchement, nouveau-né) ? pour quelle durée [9, 10] ?

Plus récemment, il a été démontré que l'utilisation d'un émollient en période néonatale réduisait le taux de DA de 32 % [7]. Concernant l'alimentation, il est aujourd'hui reconnu qu'une diversification alimentaire importante au cours de la première année de vie réduit le risque de DA, d'asthme et de sensibilisation [11, 12]. En outre, la consommation de fruits frais, de légumes, de protéines issues de céréales, de fruits à coque, de poissons sources d'acides gras poly-insaturés et de lait pasteurisé avant l'âge

de 2 ans aurait un effet bénéfique sur le risque et l'évolution de la DA, tandis que la consommation régulière de fast-food, de margarine et l'obésité seraient des facteurs aggravants [2].

Stratégies thérapeutiques

La stratégie thérapeutique (fig. 3) fait d'abord appel aux soins locaux avec pour objectif :
 – de restituer la barrière cutanée par l'utilisation d'un émollient ;

– de traiter l'inflammation cutanée par l'utilisation de dermocorticoïdes ;
 – de moduler l'hyperréactivité du système immunitaire par l'utilisation d'immunomodulateurs topiques ou systémiques tels que le tacrolimus, la ciclosporine ou le méthotrexate [13].

Il est important de rappeler aux patients quelques règles hygiéniques qui vont permettre de limiter la xérose et le risque d'inflammation cutanée. Il faut préférer les douches aux bains, pas trop longues ni trop chaudes, préférer le coton au contact de la peau, éviter le contact avec les animaux domestiques (sources de sensibilisation), utiliser un émollit quotidiennement et traiter les poussées précocement. L'émollit pour objectif de restaurer la barrière cutanée et de limiter la xérose et le prurit.

Il est également démontré que ce traitement émollit permettait d'espacer et de diminuer l'intensité des poussées d'eczéma et ainsi de réduire la consommation de dermocorticoïdes. Les émollits doivent devenir un geste "réflexe", quotidien et être appliqués sur une peau encore humide au décours de la douche. De nombreux produits sont disponibles. Seules les préparations portant la mention "préparation à but thérapeutique, en l'absence de spécialité équivalente disponible" sont prises en charge en

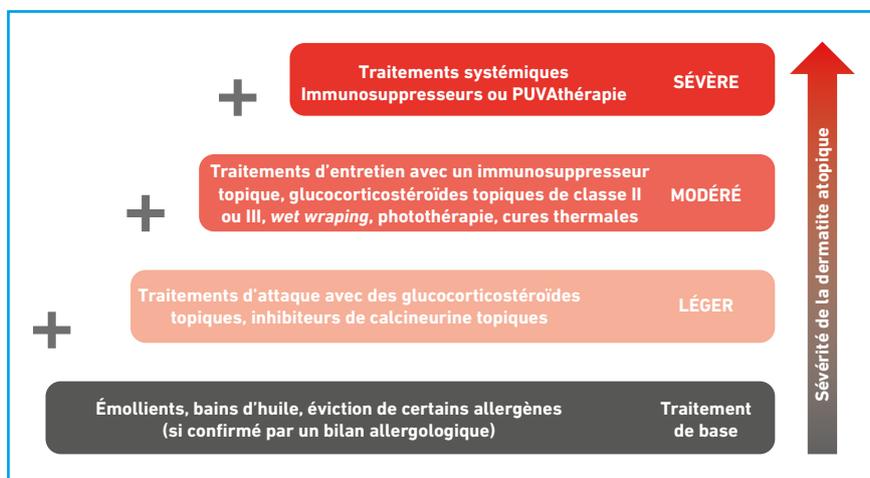


Fig. 3 : Stratégie thérapeutique en fonction de la sévérité de la dermatite atopique, d'après Wollenberg et al. [13].

I Revues générales

POINTS FORTS

- La dermatite atopique est la plus fréquente des dermatoses inflammatoires chroniques.
- Elle a un fort impact sur la qualité de vie.
- Le prurit secondaire à la xérose ou aux poussées inflammatoires est le symptôme principal.
- Le *primum movens* de la dermatite atopique est le caractère déficient de la barrière épidermique.
- De nouvelles thérapeutiques se développent pour cette dermatose.

cas de DA sévère. La teneur en lipides de chaque produit est variable, depuis le lait qui a la galénique la plus fluide jusqu'au cérat qui est le plus riche. L'essentiel étant la bonne observance, l'importance de la galénique pour permettre une adhésion au traitement est capitale. On pourra ainsi moduler cette galénique en fonction de la saison (préparation plus fluide en été, préparation plus riche en hiver) ou en fonction de l'âge du patient (notamment chez l'adolescent) et de la xérose.

Afin de garantir la bonne utilisation des émoullients et des corticoïdes, il est important que les patients sachent reconnaître une poussée de DA. Pour ce faire, différents outils ont été développés tels que le PO-SCORAD qui permet au patient lui-même d'évaluer l'évolution de sa maladie. On peut également définir avec le patient à quel moment utiliser des dermocorticoïdes : au début de la poussée (traitement réactif précoce) ou à son acmé (traitement réactif tardif) ou en entretien (traitement proactif). L'objectif du traitement par dermocorticoïdes doit être la restauration rapide de la peau à un état non inflammatoire pour pouvoir à nouveau utiliser des émoullients. En effet, la tolérance des émoullients sur des lésions inflammatoires est médiocre. Il n'y a pas de dose maximale de corticoïdes pour traiter une poussée et il faudra recommander leur application en couches

épaisses, sans massage et sans décroissance progressive, jusqu'à disparition des lésions. En fonction de la topographie des lésions et de leur épaisseur, la galénique des corticoïdes pourra être modifiée. De plus, si les onctions sont inefficaces, on pourra opter pour des pansements, une occlusion, voire l'utilisation de pansements humides qui favorise la pénétration des topiques et permet une sédation rapide du prurit. Enfin, pour favoriser l'observance du traitement par dermocorticoïdes, il est nécessaire de dépister la corticophobie. Une échelle, TOPICOP, a été développée pour faciliter son dépistage.

Si les émoullients et les dermocorticoïdes sont insuffisants, d'autres stratégies peuvent être utilisées. Pour commencer, on proposera un traitement d'entretien par dermocorticoïdes ou inhibiteurs de la calcineurine en cas de récurrence des lésions sur les zones bastions. L'utilisation de ces topiques, 2 fois par semaine pendant plusieurs mois, permet de réduire le nombre des poussées et leur intensité.

En cas de DA modérée à sévère, des traitements systémiques peuvent être proposés. La photothérapie peut être utilisée à partir de l'âge de 8 ans, notamment en cas d'amélioration des lésions en période estivale. Ce traitement est souvent mal toléré en cas de lésions très inflammatoires.

La ciclosporine a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour traiter les DA sévères. Elle est habituellement utilisée à la posologie de 4 à 5 mg/kg/j. Ce traitement a un potentiel néphrotoxique important qui doit être limité par la réalisation de cures courtes de 6 mois et une utilisation cumulée de maximum 2 ans. Il a l'avantage d'être rapidement efficace avec pour objectif de reprendre ensuite les traitements topiques. Jusqu'à récemment, ce traitement était le seul à avoir l'AMM pour le traitement de la DA. D'autres immunomodulateurs sont utilisés : l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou le méthotrexate.

Depuis mars 2019, le dupilumab, un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité α du récepteur de l'IL4 et de l'IL13, est commercialisé pour les patients adultes atteints de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique. Ce traitement a démontré son efficacité sur divers scores – EASI, IGA, NRS – à partir de 16 semaines, avec peu d'effets secondaires [14-17]. Depuis sa commercialisation, le principal effet indésirable rapporté est la survenue de blépharo-conjonctivites, plus fréquentes en cas de DA sévère et d'antécédents d'atopie, en particulier de rhinite saisonnière [18, 19]. La posologie chez l'adulte est de 1 dose de charge de 600 mg suivie de 300 mg toutes les 2 semaines en administration par voie sous-cutanée. Les études chez les adolescents de 12 à 17 ans lui ont permis d'obtenir une AMM en août 2019 dans cette population.

D'autres molécules sont en cours d'étude pour la prise en charge de la DA telles que les anti-IL31, anti-JAK, anti-IL13 ou anti-PDE4.

BIBLIOGRAPHIE

1. CRIBIER B. Dermatite atopique, images historiques. *Ann Dermatol Vénéreol*, 2017;144:S2-13.
2. FLOHR C, MANN J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*, 2014;69:3-16.

3. BARBAROT S, AUZIERE S, GADKARI A *et al.* Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*, 2018;73:1284-1293.
4. TAÏEB A. Dermate atopique: définition, épidémiologie, histoire naturelle, gravité et scores. *Ann Dermatol Vénéreol*, 2005;132:S35-43.
5. WEIDINGER S, NOVAK N. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2016;387:1109-1122.
6. HOLM T, RUTISHAUSER D, KAI-LARSEN Y *et al.* Protein biomarkers in vernix with potential to predict the development of atopic eczema in early childhood. *Allergy*, 2014;69:104-112.
7. HORIMUKAI K, MORITA K, NARITA M *et al.* Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:824-830.e6.
8. FLOHR C, NAGEL G, WEINMAYR G *et al.* Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol*, 2011;165:1280-1289.
9. PELUCCHI C, CHATENOU D, TURATI F *et al.* Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*, 2012;23:402-414.
10. DOEGE K, GRAJECKI D, ZYRIAX BC *et al.* Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood--a meta-analysis. *Br J Nutr*, 2012;107:1-6.
11. RODUIT C, FREI R, LOSS G *et al.* Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:130-136.e5.
12. RODUIT C, FREI R, DEPNER M *et al.* Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1056-1064.
13. WOLLENBERG A, ORANJE A, DELEURAN M *et al.* ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:729-747.
14. BECK LA, THAÇI D, HAMILTON JD *et al.* Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 2014;371:130-139.
15. BLAUVELT A, DE BRUIN-WELLER M, GOODERHAM M *et al.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:2287-2303.
16. THAÇI D, SIMPSON EL, BECK LA *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*, 2016;387:40-52.
17. DE BRUIN-WELLER M, THAÇI D, SMITH CH *et al.* Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*, 2018;178:1083-1101.
18. TREISTER AD, KRAFF-COOPER C, LIO PA. Risk Factors for Dupilumab-Associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2018;154:1208-1211.
19. LEVINE RM, TATTERSALL IW, GAUDIO PA *et al.* Cicatrizing Blepharconjunctivitis Occurring During Dupilumab Treatment and a Proposed Algorithm for Its Management. *JAMA Dermatol*, 2018;154:1485-1486.

L'auteur a déclaré avoir des liens d'intérêts avec Sanofi-Genzyme et Pierre Fabre Dermatologie.

I Revues générales

Traitement du psoriasis unguéal

RÉSUMÉ: Le psoriasis unguéal est source à lui seul d'une altération de la qualité de vie des patients avec des sensations d'inconfort, des douleurs et des limitations dans les gestes de la vie quotidienne. Son traitement est réputé plus difficile que celui du psoriasis en plaques. Les traitements topiques reposent essentiellement sur les dermocorticoïdes d'activité très forte et les analogues de la vitamine D. Les traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, ciclosporine, acitrétine) sont similaires en termes d'efficacité, et ce sont surtout les effets secondaires et le profil du patient qui vont guider le choix de la molécule. Si une biothérapie est nécessaire, aucune n'a, à ce jour, démontré sa supériorité dans cette indication. Au-delà de ces traitements, il conviendra dans tous les cas de contrôler parfaitement les facteurs extérieurs aggravants (macération, Koebner, onychomycose associée...).



A. VILLANI^{1, 2}, D. JULLIEN¹

¹ Service de Dermatologie, Vénérologie, Allergologie, Dermatologie esthétique, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon I, LYON.

² Groupe Ongle de la SFD.

Parmi les différents phénotypes psoriasiques, l'atteinte unguéale est connue pour être l'une des plus compliquées à traiter et serait une fréquente source de frustration tant pour le dermatologue que pour les patients. En effet, le manque d'études comparatives dans cette indication rend difficile l'élaboration de stratégies thérapeutiques claires et laisse souvent le thérapeute dépourvu de solutions. Dans cette revue, nous allons aborder l'intérêt des différents traitements disponibles dans le psoriasis unguéal et discuter des stratégies thérapeutiques actuelles.

Le psoriasis unguéal n'est pas qu'une atteinte cosmétique

Le psoriasis unguéal est associé à une altération de la qualité de vie, non seulement pour des raisons cosmétiques et/ou d'exclusion sociale [1], mais également pour des symptômes fonctionnels. Dans une étude qui a porté sur 1 728 patients psoriasiques, environ la moitié de ceux présentant une atteinte unguéale rapportaient des douleurs (51,8 %), des perturbations dans les gestes de la vie quotidienne comme le fait de boutonner

un vêtement (58,9 %) ou dans leur activité professionnelle (47,9 %).

Au-delà de l'aspect "esthétique", l'atteinte unguéale psoriasique est donc source d'un inconfort, voire d'une altération fonctionnelle parfois majeure : il est donc essentiel de prendre en compte cette atteinte dans le traitement global de la maladie psoriasique. Une atteinte unguéale même isolée, et ce d'autant plus si elle est sévère, peut parfaitement relever d'un traitement systémique conventionnel, voire d'une biothérapie (recommandations françaises pour les traitements systémiques du psoriasis modéré à sévère de l'adulte) [2].

Le psoriasis unguéal est associé au rhumatisme psoriasique

Les arguments suggérant que l'onychopathie psoriasique serait le témoin d'une atteinte inflammatoire profonde, voire un marqueur précoce de l'atteinte rhumatologique, sont de plus en plus nombreux. En effet, l'atteinte unguéale est plus fréquente (70-80 %) dans le rhumatisme psoriasique (RP) que dans le

psoriasis cutané (15-50 %), et plusieurs études épidémiologiques ont confirmé que l'atteinte unguéale est un facteur de risque évolutif vers un RP. Parmi les onychopathies psoriasiques plus spécifiquement associées à un risque de RP, on retrouve des atteintes du lit de l'ongle (onycholyse [3], hémorragies en flammèches [4]) et des atteintes matricielles (lignes de Beau ou *transverse grooves*) [4].

Le lien physiopathologique entre psoriasis unguéal et RP reste débattu et plusieurs hypothèses non mutuellement exclusives ont été proposées :

- l'ongle pourrait être le marqueur précoce d'une enthèse infraclinique (enthèse digitale distale qui met en connexion la phalange distale, l'ongle et le ligament extenseur des doigts) : l'inflammation de l'enthèse induirait une inflammation unguéale, et donc une onychopathie psoriasique ;
- mais l'ongle pourrait également être une "porte d'entrée" du RP périphérique : l'ongle, qui est soumis à des microtraumatismes réguliers, pourrait transmettre ces microtraumatismes à l'enthèse digitale distale, induisant ainsi un phénomène de "Koebner articulaire" et une enthésite [5].

Il est donc important de dépister de façon répétée un potentiel RP, et ce d'autant plus chez les patients présentant une atteinte unguéale. La présence ou l'absence d'un RP associé guidera également le choix d'un traitement systémique s'il est indiqué.

Toujours rechercher et contrôler les facteurs exogènes aggravants

Comme pour l'atteinte cutanée, le psoriasis unguéal peut être le résultat d'un phénomène de Koebner en lien avec des facteurs exogènes irritants et répétés. Parmi les plus classiques, on retrouve le port de faux ongles, le fait d'avoir les ongles longs, l'arrachement

des cuticules, l'utilisation de produits irritants, le fait de nettoyer les débris sous les ongles (aggravation de l'onycholyse) ou une macération trop importante (lavage compulsif des mains, par exemple). Plus récemment, une équipe italienne a suggéré que l'utilisation intensive des téléphones portables pourrait être associée à des phénomènes d'enthésite et à une atteinte unguéale plus sévère, toujours par un phénomène de Koebner [6].

Les meilleurs traitements du psoriasis unguéal resteront inefficaces si ces facteurs exogènes ne sont pas contrôlés. Leur dépistage doit donc être systématique, avec un interrogatoire rigoureux qui, idéalement, permettra de réaliser un temps d'éducation thérapeutique pour permettre au patient de comprendre pourquoi tel ou tel facteur aggrave son atteinte unguéale.

Une autre cause fréquente d'échec thérapeutique est la contamination à dermatophytes que l'on retrouve dans 18-30 % des cas. Devant une suspicion d'onychomycose surajoutée à un psoriasis unguéal, il conviendra de réaliser une histologie avec coloration PAS ainsi qu'une culture sur milieu de Sabouraud afin d'identifier avec certitude le germe. En cas d'onychomycose avérée, il est le plus souvent nécessaire d'associer

un traitement spécifique antifongique en plus du traitement du psoriasis unguéal. Chez un patient psoriasique bien contrôlé, une récurrence unguéale isolée doit également faire suspecter une onychomycose surajoutée (et ce d'autant plus s'il est traité par inhibiteurs de l'IL17 ou de l'IL23).

Le **tableau I** résume les principaux facteurs à rechercher et les méthodes de correction, souvent imparfaites mais qui doivent systématiquement être mises en place.

Les traitements topiques sont similaires en termes d'efficacité

Les traitements topiques ont une très mauvaise pénétration à travers la tablette unguéale. Leur application doit donc se faire en regard du repli unguéal proximal et/ou de l'hyponychium.

On conseille généralement l'utilisation en 1^{re} intention des dermocorticoïdes d'activité très forte ou des analogues de la vitamine D avec ou sans dermocorticoïdes. Le tazarotène, le 5-fluorouracile et la ciclosporine sous leurs formes topiques ont été également décrits dans la littérature mais sont nettement moins utilisés.

Facteurs aggravants	Mesures de prévention et/ou d'éviction
Macération	Port de gants, séchage intensif systématique
Arrachement des cuticules	Éducation thérapeutique
Ongles trop longs et/ou onycholyse	Couper les ongles courts, découpe de l'onycholyse à l'onychotome
Utilisation de produits irritants	Éviter l'utilisation des produits en question, porter systématiquement des gants si leur utilisation est nécessaire
Nettoyage des débris sous-unguéaux	Port de gants lors des travaux salissants, utilisation de petites brosses pour le nettoyage doux sous les ongles
Smartphone	Utilisation d'un stylet, utilisation des index au lieu du pouce
Onychomycose associée	Diagnostic : histologie/PAS + culture sur milieu de Sabouraud. Associer un traitement spécifique de l'onychomycose

Tableau I : Principaux facteurs aggravants au cours du psoriasis unguéal et mesures de prévention et/ou d'éviction.

Revue générale

1. Les dermocorticoïdes d'activité très forte

Les dermocorticoïdes d'activité très forte peuvent être utilisés 1 à 2 fois par jour, sous occlusion si nécessaire. Un traitement au long cours n'est pas recommandé, notamment en raison du risque d'atrophie cutanée. Certains auteurs ont même rapporté des lyses osseuses de la phalange distale au cours de traitements prolongés sur une période de plus d'un an et/ou chez des enfants.

2. Les analogues de la vitamine D-calcipotriol

L'efficacité du calcipotriol est similaire à celle des dermocorticoïdes de classe très forte, notamment pour les atteintes du lit de l'ongle (hyperkératose sous-unguéale). On préférera utiliser le calcipotriol pour éviter les effets secondaires à type d'atrophie cutanée rencontrés sous dermocorticoïdes. Néanmoins, les dérivés de la vitamine D sont source d'irritation locale, d'inflammation péri-unguéale et ne doivent pas être appliqués sous occlusion. On peut par exemple les utiliser en alternance avec les dermocorticoïdes.

3. Les traitements combinés

Les traitements associant dérivés de la vitamine D et dermocorticoïdes peuvent être utilisés et sont réputés plus efficaces. Ils peuvent être appliqués soit ensemble, soit de façon dissociée : une étude ouverte a rapporté l'efficacité d'un protocole associant calcipotriol (appliqué 2 fois/j et 5 j/sem) et dermocorticoïdes (2 fois/sem), notamment sur les atteintes du lit de l'ongle.

Injections localisées

Il s'agit essentiellement d'injections locales de corticoïdes dans la matrice et/ou dans le lit unguéal selon la technique dite de "De Berker". Il n'existe pas de consensus sur la molécule, les doses,

la fréquence des injections et la durée du traitement. Le protocole le plus courant consiste en une injection de triamcinolone diluée à 10 mg/mL toutes les 3 à 8 semaines. On injecte classiquement 0,1 cc/quadrant (fig. 1). Les effets secondaires sont dominés par les douleurs au point d'injection, surtout pour les injections intra-lit unguéal. Des hématomes sous-unguéaux après injection dans le lit matriciel sont régulièrement observés. Du fait de la relative mauvaise tolérance de ces techniques, elles sont réservées aux patients avec atteintes de quelques ongles seulement (classiquement ≤ 3).

Quelques auteurs ont également rapporté l'intérêt du méthotrexate en injections intralésionnelles. Une étude a récemment comparé chez 17 patients l'efficacité du méthotrexate, de la triamcinolone

et de la ciclosporine en intralésionnel : il n'existait pas de différence significative entre le méthotrexate et la triamcinolone mais les auteurs rapportaient une meilleure tolérance des injections de méthotrexate. Comparativement, la ciclosporine était moins efficace [7].

Les traitements systémiques conventionnels sont similaires en termes d'efficacité

Méthotrexate, ciclosporine, dérivés de la vitamine A

Le méthotrexate a été évalué *versus* placebo au cours de l'étude METOP (17,5 mg/sem, avec augmentation posologique à 22,5 mg/sem en cas de non-obtention du PASI 50 après 8 semaines

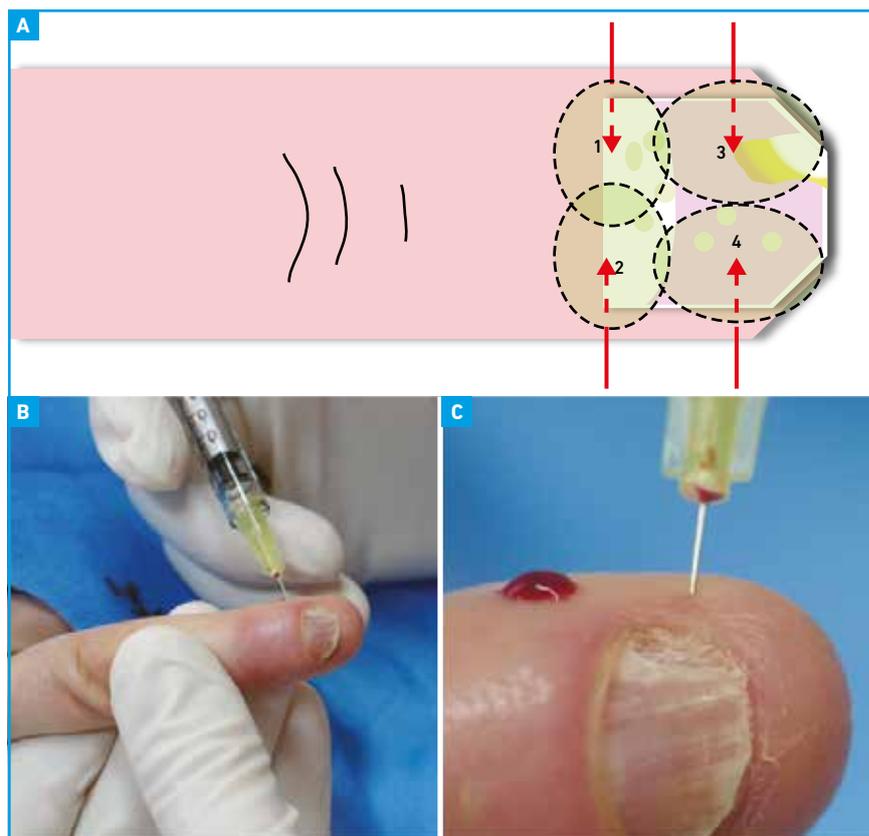


Fig. 1 : Injections intramatrixelles et du lit de l'ongle. **A :** on définit classiquement 4 quadrants, 2 matrixiels (1 et 2) et 2 en regard du lit de l'ongle (3 et 4). Les flèches rouges montrent le trajet de l'aiguille pour l'injection. **B :** injection du quadrant matrixiel. **C :** injection du lit de l'ongle. Toujours utiliser une seringue vissée, de volume 1 cc et une aiguille fine (par exemple 30 G).

POINTS FORTS

- Le psoriasis unguéal est un facteur de risque de rhumatisme psoriasique.
- Le contrôle des facteurs externes aggravants est essentiel.
- Il faut penser à dépister et traiter une éventuelle onychomycose associée devant un cas résistant.
- Au sein de chaque catégorie de traitements (topiques, systémiques conventionnels, biologiques), les différentes molécules disponibles sont équivalentes en termes d'efficacité.

de traitement) : l'amélioration moyenne du NAPSI était d'environ 45,8 % après 52 semaines de traitement, avec 14 % des patients qui présentaient un NAPSI à 0. Une étude randomisée a comparé le méthotrexate 15 mg/sem à la ciclosporine 5 mg/kg/j [8] : la réduction moyenne du NAPSI était de 43,3 % et 37,2 % respectivement. Le méthotrexate était plus efficace sur les signes en rapport avec une atteinte de la matrice tandis que la ciclosporine était plus efficace sur les atteintes en rapport avec une atteinte du lit de l'ongle.

Une étude a également comparé l'étrétinate à la ciclosporine [9] sans trouver de différence statistiquement significative entre les 2 groupes. Une autre étude en ouvert a analysé 36 patients sous acitrétine 0,2 à 0,3 mg/kg : après 6 mois de traitement, la réduction moyenne du NAPSI était de 41 % [10].

Les traitements biologiques sont similaires en termes d'efficacité

Si l'on ne considère que l'atteinte unguéale, les différentes biothérapies actuellement disponibles en France sont comparables en termes d'efficacité. Les quelques études qui ont comparé 2 biothérapies n'ont, à ce jour, pas réussi à démontrer la supériorité d'une molécule (ixekizumab *versus* étanercept ou

guselkumab *versus* adalimumab) dans cette indication. Les molécules pour lesquelles nous disposons du plus de recul et de données positives sont l'infliximab, l'adalimumab, l'étanercept et l'ustekinumab. Le secukinumab, l'ixekizumab, le guselkumab et le certolizumab, bien que plus récents, ont également démontré leur efficacité dans cette indication.

1. Les anti-TNF α (étanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab)

De nombreuses études ont rapporté l'efficacité des anti-TNF α dans le traitement du psoriasis unguéal sans que l'on puisse les hiérarchiser en termes d'efficacité. Une étude récente randomisée *versus* placebo a montré l'efficacité de l'adalimumab dans cette indication avec une amélioration du NAPSI moyen de 56,2 % à la semaine 26 (contre 11,5 % dans le groupe placebo). Le pourcentage de patients avec une amélioration d'au moins 75 % de leur NAPSI initial était de 46,6 % à la semaine 26 contre seulement 3,4 % dans le groupe placebo.

2. Les anti-p40 (anti-IL12/23)

Dans l'étude PHOENIX 1 [11], 545 patients (71,1 %) présentaient également une atteinte unguéale. Après 24 semaines de traitement, le score NAPSI moyen était amélioré de 46,5 % sous ustekinumab 45 mg toutes les 12 semaines et d'environ

68 % après 52 semaines de traitement quelle que soit la posologie.

3. Les anti-IL17

● Secukinumab

L'efficacité du secukinumab dans le psoriasis unguéal a été analysée dans l'étude TRANSFIGURE [12] : le NAPSI moyen était amélioré de 45,4 % après 16 semaines de traitement (contre 11,2 % pour le placebo) et de 63,2 % après 32 semaines de traitement.

● Ixekizumab

Dans l'étude UNCOVER-3, l'ixekizumab était comparé au placebo et à l'étanercept. Après 12 semaines de traitement, on note une amélioration moyenne de 40 % du NAPSI dans le groupe ixekizumab contre seulement 28 % dans le groupe étanercept et 4,7 % dans le groupe placebo. Néanmoins, après 60 semaines de traitement, l'amélioration du NAPSI était de plus de 80 % sous étanercept et sous ixekizumab sans aucune différence statistiquement significative [13].

4. Les anti-IL23 (guselkumab)

Dans l'étude VOYAGE 1, le guselkumab était associé à une amélioration moyenne du NAPSI de 52,9 % après 24 semaines de traitement (pas de différence *versus* adalimumab, amélioration de 51,9 %). Ce pourcentage d'amélioration passait à 68 % à la semaine 48, toujours sans différence statistique avec l'adalimumab [14].

5. L'aprémilast

Une analyse en sous-groupes des études ESTEEM 1 et 2 a montré la supériorité de l'aprémilast *versus* placebo après 16 semaines de traitement [15]. Après 52 semaines de traitement, le score NAPSI était amélioré en moyenne de 60 %. Ce résultat est à interpréter avec précaution en l'absence de contrôle actif et en raison de la proportion élevée de patients ayant interrompu l'étude en cours de route.

Revue générale

Synthèse et stratégie thérapeutique

Comme précisé en introduction, l'absence d'études comparatives solides, en dehors des traitements biologiques, rend l'élaboration d'une stratégie thérapeutique difficile. Comme dans le psoriasis en plaques, les traitements devront être choisis en fonction de la sévérité, du rapport bénéfice/risque et également du coût (fig. 2). La présence ou l'absence d'un rhumatisme psoriasique associé sera également clé dans la décision thérapeutique.

Des recommandations internationales ont récemment été publiées [16] afin d'aider le thérapeute : les experts font la distinction entre les atteintes ≤ 3 ongles et > 3 ongles. Si ≤ 3 ongles à traiter, c'est la sémiologie qui va guider le traitement de 1^{re} intention :

- atteinte matricielle : injections intralésionnelles de corticoïdes ;
- atteinte du lit de l'ongle : traitements topiques dermocorticoïdes ou combinaison de vitamine D topique et dermocorticoïdes ;
- atteinte mixte : injections intralésionnelles ou traitement topique.

Si > 3 ongles atteints, les experts recommandent un traitement topique et/ou un traitement systémique, dont le choix sera fonction de la sévérité de l'atteinte et des

comorbidités du patient. Il est conseillé de changer de traitement systémique en l'absence de réponse positive après 6 mois de traitement. Les recommandations françaises ont proposé une hiérarchisation des traitements systémiques et biologiques :

- traitement systémique conventionnel : 1^{re} intention : méthotrexate (grade B), 2^e intention ciclosporine (grade B) ou acitrétine (grade C) ;
- traitement biologique : 1^{re} intention : ustekinumab, adalimumab, infliximab ou apremilast (grade B) ; 2^e intention : *switch* ustekinumab pour anti-TNF α et inversement ou anti-IL17 (anti-IL23 non hiérarchisés dans ces recommandations).

Que faire en cas d'échec ?

En cas d'échec, toujours se poser les questions suivantes : les facteurs exogènes aggravants sont-ils bien contrôlés ? Existe-t-il une onychomycose associée ? Ai-je fait le bon diagnostic ? Sur ce dernier point, certaines formes sont parfois trompeuses, notamment lorsqu'il s'agit d'une onychopathie psoriasique sans atteinte cutanée. L'histologie de la tablette unguéale peut apporter des arguments en faveur du diagnostic même si non spécifiques. Si un doute existe pour un lichen unguéal, il est parfois nécessaire d'avoir recours à une biopsie latéro-

longitudinale complète afin d'obtenir un diagnostic de certitude.

Conclusion

Si le traitement du psoriasis unguéal apparaît plus difficile que celui du psoriasis en plaques, il existe néanmoins de très nombreuses options thérapeutiques à la disposition du dermatologue. Dans chaque catégorie (topiques, systémiques conventionnels, biothérapie), il n'existe pas de traitement plus efficace qu'un autre. C'est donc essentiellement le profil du patient et en particulier ses comorbidités qui vont guider le choix du traitement. Mais au-delà de ces traitements, les mesures d'accompagnement et notamment le contrôle strict des facteurs exogènes aggravants permettront d'optimiser la réponse clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARAN R. The burden of nail psoriasis: an introduction. *Dermatology*, 2010;221 Suppl 1:1-5.
2. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.* Psoriasis Research Group of the French Society of D. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33: 464-483.

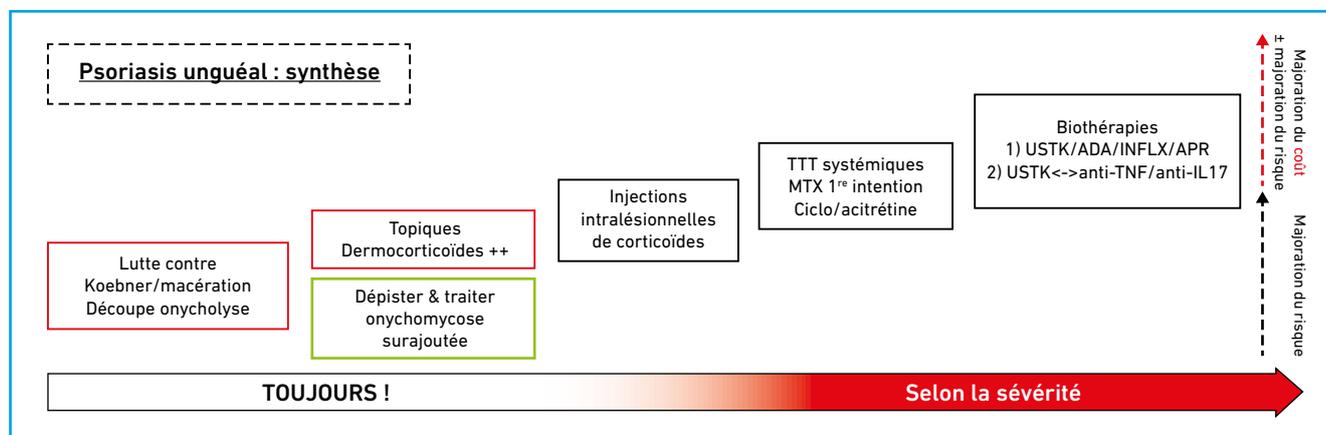


Fig. 2 : Psoriasis unguéal : synthèse des différentes options thérapeutiques. Hiérarchisation basée sur les recommandations françaises du traitement du psoriasis [2].

3. LOVE TJ, GUDJONSSON JE, VALDIMARSSON H *et al.* Psoriatic arthritis and onycholysis -- results from the cross-sectional Reykjavik psoriatic arthritis study. *J Rheumatol*, 2012;39:1441-1444.
4. ZENKE Y, OHARA Y, KOBAYASHI D *et al.* Nail findings in patients with psoriatic arthritis: A cross-sectional study with special reference to transverse grooves. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:863-867.
5. SHERLOCK JP, JOYCE-SHAIKH B, TURNER SP *et al.* IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*, 2012;18:1069-1076.
6. MEGNA M, GISONNI P, NAPOLITANO M *et al.* The effect of smartphone addiction on hand joints in psoriatic patients: an ultrasound-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:73-78.
7. MITTAL J, MAHAJAN BB. Intramatrix injections for nail psoriasis: An open-label comparative study of triamcinolone, methotrexate, and cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2018;84:419-423.
8. GUMUSEL M, OZDEMIR M, MEVLITOGU I *et al.* Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25:1080-1084.
9. MAHRLE G, SCHULZE HJ, FARBER L *et al.* Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol*, 1995;32:78-88.
10. TOSTI A, RICOTTI C, ROMANELLI P *et al.* Evaluation of the efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis. *Arch Dermatol*, 2009;145:269-271.
11. RICH P, BOURCIER M, SOFEN H *et al.* Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol*, 2014;170:398-407.
12. REICH K, SULLIVAN J, ARENBERGER P *et al.* Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol*, 2018. 10.1111/bjd.17351. [Epub ahead of print]
13. VAN DE KERKHOFF P, GUENTHER L, GOTTLIEB AB *et al.* Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:477-482.
14. BLAUVELT A, PAPP KA, GRIFFITHS CE *et al.* Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:405-417.
15. RICH P, GOODERHAM M, BACHELEZ H *et al.* Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:134-142.
16. RIGOPOULOS D, BARAN R, CHIHEB S *et al.* Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: a dermatologist and nail expert group consensus. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:228-240.

A. Villani a déclaré être consultant pour Bailleul, GSK, Novartis, Janssen.

D. Jullien a déclaré être consultant pour AbbVie, Celgene, Eli Lilly, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz, Medac.

S'il y a quelque chose à découvrir, vous le verrez. Le nouveau HEINE DELTA 30.



Vous verrez quelque chose que vous n'avez encore jamais vu : notre nouveau dermatoscope haut de gamme a la meilleure imagerie que nous ayons jamais développée. Et ce avec un champ de vision de 30 véritables millimètres. À cela s'ajoute une fidélité des couleurs, bien évidemment en LED^{HQ}. Sans oublier le travail sans reflets ni éblouissements grâce à la polarisation. Partez à la découverte. www.heine.com



I Revues générales

Mélanome : où en sommes-nous aujourd'hui ?

RÉSUMÉ : Le mélanome représente un problème majeur de santé publique dont l'incidence est en constante augmentation. Le développement de nouvelles techniques d'imagerie cutanée non invasives facilite le diagnostic précoce de mélanome et le suivi des patients à risque.

Ces dernières années, la compréhension des mécanismes moléculaires et immunologiques impliqués dans le développement du mélanome a conduit à l'avènement de deux nouveaux traitements : l'immunothérapie et la thérapie ciblée. Ces nouvelles armes thérapeutiques ont considérablement amélioré le pronostic des patients métastatiques avec, dans certains cas, des possibilités de guérison.

Les données d'efficacité au stade métastatique ont conduit à l'utilisation de ces molécules en situation adjuvante avec des résultats spectaculaires, puis très récemment en situation néoadjuvante où un signal d'efficacité encourageant est observé. Néanmoins, des progrès sont encore nécessaires. De nombreuses études sont en cours pour développer de nouvelles molécules en monothérapie ou en association aux traitements existants ainsi que pour définir des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements dans le but de développer une stratégie thérapeutique personnalisée pour chaque patient.



**P. TÉTU, B. BAROUDJIAN,
J. DELYON, C. LEBBÉ**
Service de Dermatologie,
Université Diderot-Paris 7,
Inserm U976, Hôpital Saint-Louis,
PARIS.

De nombreux progrès dans la prise en charge du mélanome ont été réalisés ces dernières années avec l'amélioration des stratégies de dépistage et le développement de nouvelles armes thérapeutiques. Les inhibiteurs des *check-points* immunitaires et les inhibiteurs de BRAF et MEK ont révolutionné le traitement du mélanome métastatique, conduisant à leur utilisation en situation adjuvante chez les patients à haut risque, puis très récemment en indication néoadjuvante dans de petites séries. La technique du ganglion sentinelle et l'arrivée d'une nouvelle classification AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) ont permis de mieux définir les patients à haut risque pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant.

Néanmoins, le choix de la meilleure option thérapeutique au moment le plus propice au cours de la prise en charge

du patient reste un défi majeur ainsi que l'identification de facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement. Le but de cet article est de synthétiser les avancées récentes dans la prise en charge du mélanome, depuis le dépistage jusqu'au stade métastatique, afin d'aider le clinicien à définir la prise en charge thérapeutique la plus adaptée à chaque patient.

■ Dépistage du mélanome

Le dépistage du mélanome est un enjeu majeur de santé publique. Plusieurs études ont mis en évidence que l'association de la dermatoscopie à l'examen clinique était supérieure à la clinique seule pour poser le diagnostic de mélanome. Récemment, les progrès informatiques et notamment la création de base de données de masse ont permis le développement d'algorithmes d'apprentissage

profond (*deep learning*), pouvant être appliqué à de nombreux domaines et notamment au dépistage de mélanome. Dans une étude publiée en 2018 dans *Annals of Oncology*, la performance du diagnostic de mélanome à partir d'images dermatoscopiques du système réseau neuronal convolutif (CNN) de GoogleNet Inception v4 a été comparée à celle de 58 dermatologues membres de la Société internationale de dermatoscopie dont 30 experts [1]. Après un entraînement du CNN sur 300 lésions (20 % de nævi bénins et 80 % de mélanomes), une série de 100 cas devant être classés de façon binaire en lésion bénigne ou maligne était proposée au CNN et aux dermatologues (1^{er} niveau: dermatoscopie seule; 2^e niveau: dermatoscopie + informations cliniques).

En utilisant la même sensibilité diagnostique que celle des dermatologues, le CNN montrait une spécificité supérieure (82,5 % *versus* 71,1 % ; $p < 0,01$ pour le 1^{er} niveau et 82,5 % *versus* 75,7 % ; $p < 0,01$ pour le 2^e niveau) [1]. Ces résultats sont concordants avec les données publiées en 2017 dans *Nature* par Esteva *et al.*, montrant que les performances du CNN dans le diagnostic différentiel entre carcinomes cutanés et kératoses séborrhéiques et entre nævi et mélanomes étaient équivalentes à celles d'un panel de 21 dermatologues certifiés [2]. Bien que nécessitant une validation médicale en situation de vie réelle et une utilisation prudente, ce nouvel outil scientifique représente une aide majeure au diagnostic de mélanome et pourrait considérablement améliorer les performances du dépistage.

De façon parallèle, les avancées technologiques récentes ont permis le développement de consultations de télédermatologie avec la possibilité d'envoi de clichés de dermatoscopie. Une étude rétrospective publiée en janvier 2019 dans le *Journal of the American Academy of Dermatology* a comparé l'efficacité de ce nouveau mode de dépistage à distance à un dépistage

organisé en "face à face" entre le patient et le dermatologue [3]. En comparaison avec le dépistage "face à face", la télédermatologie *via* Stentor[®] avec envoi de clichés de dermatoscopie était associée à une augmentation de 9 % de la probabilité de détection d'un cancer cutané, une diminution de 4 % de la probabilité d'une biopsie cutanée (RR : 0,96 ; IC 95 % : 0,93-0,99) et une diminution de 39 % du nombre de consultations "face à face" (RR : 0,61 ; IC 95 % : 0,57-0,65) [3]. Dans l'avenir, le développement de la télédermatologie pourrait faciliter l'accès au dépistage des cancers cutanés des populations les plus isolées et des populations à risque, réduire les délais de consultation et ainsi augmenter la précocité du diagnostic.

Facteurs prédictifs de réponse aux traitements

Plusieurs facteurs prédictifs de réponse ont été récemment mis en évidence mais de nouvelles études sont nécessaires pour identifier comme facteurs prédictifs d'autres paramètres cliniques, biologiques, immunologiques ou moléculaires.

Dans une large étude rétrospective incluant 2 046 patients avec mélanome métastatique, l'obésité était associée à une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression en comparaison des patients présentant un indice de masse corporelle normal en cas de traitement par immunothérapie ou par thérapie ciblée mais pas en cas de traitement par chimiothérapie [4]. Cette association inverse entre obésité et survie était présente chez les patients de sexe masculin mais pas chez les patients de sexe féminin [4].

Le rôle protecteur du sexe masculin sur la survie globale a été mis en évidence [5] récemment dans une méta-analyse incluant 11 351 patients présentant un cancer avancé ou métastatique dont 32 % de mélanomes traités par immunothérapie.

Le rôle de l'âge a aussi été démontré comme facteur prédictif de réponse à l'immunothérapie puisque, chez 538 patients traités par anti-PD1 pour un mélanome avancé, la réponse au traitement était meilleure chez les patients âgés de plus de 60 ans [6].

Ces données ont été confirmées dans un modèle murin de mélanome où les souris jeunes présentaient une population de lymphocytes T régulateurs plus importante que les souris âgées, ce qui pourrait expliquer les résultats cliniques [6].

Classification AJCC 8^e édition

En 2017, une nouvelle classification de l'AJCC pour le mélanome a été publiée afin de mieux définir des groupes homogènes de malades présentant un pronostic similaire. Cette classification est particulièrement utile à l'ère actuelle des traitements adjuvants.

Les principaux changements observés avec la 8^e classification de l'AJCC sont les suivants [7]:

- concernant la tumeur primitive : la définition d'un nouveau stade T1 (T1a: < 0,8 mm sans ulcération ; T1b: < 0,8 mm avec ulcération ou entre 0,8 et 1 mm avec ou sans ulcération) ;
- concernant les ganglions lymphatiques : le nombre de ganglions atteints différencie les stades N1, N2 et N3. On distingue l'atteinte ganglionnaire infra-clinique (N1a, N2a, N3a), clinique (N1b, N2b, N3b) et la présence de métastases en transit, satellites ou microsattellites (N1c, N2c, N3c) ;
- concernant le stade III, celui-ci a été divisé en 4 sous-catégories IIIA, IIIB, IIIC et IIID (contre 3 précédemment) ;
- pour ce qui concerne les métastases à distance : une nouvelle catégorie comprenant les atteintes du système nerveux central a été différenciée dans les stades M1d, de même, une sous-catégorie a été créée au sein de chaque stade M1, 2, 3 et 4 selon le niveau de LDH (normal ou élevé).

I Revues générales

Prise en charge thérapeutique du mélanome

1. Procédure du ganglion sentinelle et conduite à tenir en cas de ganglion sentinelle positif

Le statut du ganglion sentinelle est un facteur pronostique important du mélanome primitif et conditionne aujourd'hui la possibilité d'un traitement adjuvant. L'exérèse du ganglion sentinelle est systématiquement recommandée en cas de mélanome de Breslow supérieur à 1 mm et peut être proposée dans les mélanomes de Breslow de 0,8 à 1 mm quel que soit le statut de l'ulcération ou de moins de 0,8 mm ulcérés. Il n'y a pas d'indication à pratiquer la recherche du ganglion sentinelle dans les mélanomes de Breslow inférieurs à 0,8 mm non ulcérés. En cas de positivité du ganglion sentinelle, il a longtemps été recommandé de pratiquer un curage ganglionnaire. Cependant, suite à la publication de deux études prospectives randomisées multicentriques récentes, l'intérêt du curage ganglionnaire chez les patients présentant un mélanome avec ganglion sentinelle positif a été fortement remis en question [8, 9] conduisant à un abandon de cette procédure.

>>> Dans l'étude MSLT2 (*Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II*), 1934 patients présentant un ganglion sentinelle positif (micrométastases à l'examen histologique standard ou détection par RT-PCR) ont été divisés en 2 groupes : curage ganglionnaire *versus* surveillance clinico-radiologique [8]. L'analyse en

per-protocole ne montrait pas de différence de survie spécifique à 3 ans (86 % \pm 1,3 % dans le groupe "curage" et 86 % \pm 1,2 % dans le groupe "surveillance" ; $p = 0,42$) avec une médiane de suivi de 43 mois [8]. Le taux de survie sans maladie à 3 ans était discrètement supérieur dans le groupe "curage" (68 % *versus* 63 % ; $p = 0,05$), en lien avec une augmentation du taux de contrôle de la maladie au niveau régional à 3 ans dans ce même groupe (92 % *versus* 77 % ; $p < 0,001$) [8]. La présence de ganglions non sentinelles pathologiques au sein du curage (11,5 % des cas) était un facteur pronostique indépendant du risque de récurrence (HR : 1,78 ; $p = 0,005$) [8].

>>> Une seconde étude incluant 1 269 patients avec ganglion sentinelle positif précédemment publiée rapportait l'absence de différence en termes de survie globale et de survie sans récurrence entre les patients traités par curage ganglionnaire et les patients bénéficiant d'une surveillance clinico-radiologique [9]. Ces résultats concordants sur l'absence de bénéfice en survie globale et survie sans récurrence du curage en cas de ganglion sentinelle positif [8, 9] ont conduit à abandonner cette pratique thérapeutique. Le curage ganglionnaire reste cependant recommandé en cas de macrométastases ganglionnaires.

2. Traitement adjuvant dans le mélanome

Suite aux résultats encourageants d'études randomisées de grande taille évaluant les différentes molécules indiquées dans le traitement du mélanome

métastatique en situation adjuvante, les patients présentant un mélanome de stade III ou IV réséqués peuvent maintenant bénéficier des traitements adjuvants.

Les données des différentes molécules thérapeutiques évaluées en situation adjuvante sont décrites dans le **tableau I**.

>>> Immunothérapie

● Ipilimumab

L'ipilimumab (10 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses puis tous les 3 mois pendant 3 ans) a été évalué en situation adjuvante chez les patients présentant un mélanome de stade IIIA, B ou C après curage ganglionnaire complet dans une étude de phase III randomisée en double aveugle *versus* placebo [10]. Avec une médiane de suivi de 5,3 ans, le taux de survie sans récurrence à 5 ans et le taux de survie globale à 5 ans étaient significativement supérieurs avec l'ipilimumab (40,8 % et 65,4 % dans le groupe ipilimumab *versus* 30,3 % et 54 % dans le groupe placebo respectivement) [10]. Cependant, ce bénéfice en survie globale et sans récurrence était à mettre en balance avec une toxicité très élevée : 41 % d'effets indésirables imputables (EI) de grade 3 ou 4 et 5 décès liés à la toxicité de l'ipilimumab [10]. L'ipilimumab a ainsi obtenu une autorisation de la FDA (*Food and Drug Administration*) en situation adjuvante mais n'a pas l'AMM européenne dans cette indication. En effet, une toxicité particulièrement élevée ne paraît pas acceptable en situation

	RFS médiane	RFS à 1 an (%)	RFS à 2 ans (%)	RFS à 3 ans (%)	RFS à 4 ans (%)	EI grade 3 – 4 (%)
Ipilimumab [11]	NA	60,8 %	-	-	-	45,9 %
Nivolumab [11]	NA	70,5 %	-	-	-	14,4 %
Pembrolizumab [12]	-	75,4 %	-	-	-	7,1 %
Vemurafenib [14]	G1 : NA G2 : 23,1 mois	-	-	-	-	57 %
Dabrafenib et trametinib [13]	NA	88 %	67 %	59 %	54 %	41 %

Tableau I : Efficacité et toxicité des thérapeutiques évaluées en situation adjuvante dans le mélanome. NA : non atteinte ; - : données non disponibles ; RFS : survie sans récurrence ; EI : effets indésirables ; G1 : stade IIC-III A-III B ; G2 : stade III C.

SOOLANTRA®

Traitement topique des lésions inflammatoires
(papulopustuleuses) de la rosacée chez l'adulte

Se révéler maintenant

- Soolantra 10 mg/g Crème
- 1 application par jour⁽¹⁾
- Conditionnements 30 gr et 15 gr



soolantra®
(IVERMECTINE) 10 mg/g CRÈME

(1) Soolantra (ivermectine) 10 mg/g crème. Résumé des caractéristiques du produit.

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

18/07/6944281/PM/001 - S00061F

I Revues générales

POINTS FORTS

- L'âge, le sexe masculin et l'obésité sont des facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie.
- Le curage ganglionnaire en cas de ganglion sentinelle positif ne montre aucun bénéfice sur la survie globale.
- L'immunothérapie par anti-PD1 et la thérapie ciblée par anti-BRAF et anti-MEK en situation adjuvante augmentent la survie sans progression chez les patients à haut risque de récurrence après résection complète.

adjuvante et l'utilisation de l'ipilimumab en adjuvant n'est actuellement pas recommandée. Néanmoins, la posologie de 10 mg/kg est plus élevée que celle recommandée actuellement en situation métastatique (3 mg/kg). Une étude comparant l'ipilimumab aux posologies de 10 mg/kg et 3 mg/kg *versus* l'interféron à hautes doses est actuellement en cours dans les mélanomes de stades IIIB, IIIC et IV réséqués avec des résultats attendus prochainement (ECOG-E1609).

● Anti-PD1

Une étude de phase III prospective randomisée multicentrique en double aveugle a comparé le nivolumab (3 mg/kg tous les 15 jours pendant 1 an) *versus* l'ipilimumab (10 mg/kg toutes les 3 semaines pour 4 doses puis tous les 3 mois pour une durée totale de 1 an) en traitement adjuvant des patients ayant des mélanomes de stade IIIB, IIIC ou stade IV entièrement réséqués [11]. Un gain significatif en survie sans récurrence à 12 mois était observé avec le nivolumab (70,5 % dans le groupe nivolumab *versus* 60,8 % dans le groupe ipilimumab ; HR : 0,65) [11]. La tolérance du nivolumab apparaissait acceptable avec 14 % d'effets indésirables (EI) imputables de grade 3 ou 4 et aucun décès imputable au traitement (*versus* 46 % d'EI de grade 3 ou 4 et 2 décès sous ipilimumab) [11].

Le pembrolizumab à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines pendant 1 an chez

les patients présentant un mélanome de stade IIIA, B ou C après curage complet a démontré sa supériorité sur le placebo avec un taux de survie sans récurrence à 1 an de 75,4 % *versus* 61 % respectivement (HR : 0,57 ; $p < 0,0001$). Concernant la toxicité, des EI imputables de grade 3 ou 4 étaient observés chez 7,1 % et 0,6 % des patients sous pembrolizumab et placebo respectivement et un décès sous pembrolizumab des suites d'une myosite a été observé [12].

Le nivolumab et le pembrolizumab ont ainsi obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2018 pour la prise en charge adjuvante des patients atteints de mélanome de stade III ou IV (AJCC 8^e édition) après résection complète.

● Association nivolumab et ipilimumab

L'association nivolumab et ipilimumab est actuellement en cours d'évaluation en situation adjuvante après résection complète d'un mélanome de stade IIIA/B/C/D ou stade IV en comparaison du nivolumab seul (CheckMate 915).

>>> Thérapie ciblée

Chez les patients présentant un mélanome muté BRAF V600E ou V600K de stade III complètement réséqué, le traitement par association dabrafenib et trametinib pendant 1 an a démontré un bénéfice en survie sans récurrence, avec un risque de récurrence ou de décès diminué

de 53 % *versus* placebo, et un bénéfice en survie sans métastase à distance, avec un risque de métastases à distance ou de décès diminué de 47 % *versus* placebo [13]. Des EI de grade 3 ou 4 liés au traitement étaient rapportés chez 41 % *versus* 14 % des patients des groupes association et placebo respectivement. Le dabrafenib en association au trametinib a ainsi obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2018 pour la prise en charge adjuvante des patients atteints de mélanome BRAF muté de stade III ou IV (AJCC 8^e édition) après résection complète. En revanche, la monothérapie par vemurafenib en adjuvant chez les patients avec mélanome BRAF muté de stade IIC, IIIA, B ou C évaluée dans l'étude BRIM8 a échoué à montrer sa supériorité sur le placebo en survie sans récurrence [14].

>>> Synthèse en situation adjuvante

Les patients atteints de mélanomes de stade IIIA/B/C/D ou stade IV complètement réséqués sont éligibles à un traitement adjuvant. Le statut mutationnel BRAF doit être déterminé avant l'instauration du traitement adjuvant, soit sur la lésion primitive, soit sur les lésions secondaires. En cas de mutation BRAF, l'association par dabrafenib et trametinib ou une immunothérapie par anti-PD1 peuvent être prescrites sans qu'une option ne puisse être privilégiée par rapport à l'autre. Chez les mélanomes BRAF sauvages, seule l'immunothérapie par anti-PD1, nivolumab ou pembrolizumab est recommandée. Le traitement adjuvant par interféron, ipilimumab ou anti-BRAF en monothérapie n'est pas recommandé en raison d'un mauvais rapport bénéfice/risque.

3. Traitement néoadjuvant

Plusieurs études précliniques ont suggéré que l'utilisation de l'immunothérapie en traitement néoadjuvant pourrait être supérieure à une prise en charge adjuvante. Quelques études de petite taille ont ainsi exploré la faisabilité de cette approche en situation clinique.

Dans une étude publiée récemment dans *Nature Medicine*, 20 patients avec mélanome de stade III macroscopique ont été randomisés pour recevoir une combithérapie par nivolumab et ipilimumab en situation adjuvante (4 cycles après chirurgie) ou en situation néoadjuvante (2 cycles avant chirurgie et 2 cycles après chirurgie) [15]. La prise en charge néoadjuvante a permis des taux de réponses majeurs tant sur le plan clinique (aucune rechute à une médiane de suivi de 25,6 mois) qu'histologique (78 % de réponses anatomopathologiques) et immunologique (plus de clones cellulaires T résident dans la tumeur que dans le groupe "adjuvant") [15]. Cependant, la toxicité était majeure avec 90 % d'EI de grade 3 ou 4 dans les 2 groupes [15].

Parallèlement, une étude de phase II randomisée a comparé le nivolumab à la combithérapie par nivolumab et ipilimumab dans la prise en charge néoadjuvante de 23 patients avec mélanome à haut risque de récurrence résecable [16]. La combithérapie entraînait un taux de réponse majeur, supérieur à celui observé sous nivolumab en monothérapie (73 % *versus* 25 % de réponses objectives selon RECIST et 45 % *versus* 25 % de réponses anatomopathologiques respectivement) mais au prix d'une toxicité élevée (73 % d'EI de grade 3 *versus* 8 % respectivement) [16].

La faisabilité de cette approche néoadjuvante en situation de vie réelle a été validée dans une étude rétrospective incluant 23 patients avec mélanome de stade III [17]. Sur les 7 patients avec maladie non résecable initialement, 5 ont pu être reclassés en stade résecable après traitement néoadjuvant [17]. Une réponse complète a été observée chez 26 % des patients et le taux de survie à 5 ans était de 84 % [17]. Néanmoins, 65 % des patients avaient progressé avec une médiane de survie sans progression de 11 mois [17]. Bien que l'approche néoadjuvante semble prometteuse, cette stratégie doit continuer d'être évaluée au sein d'études cliniques.

Des essais randomisés sont nécessaires pour optimiser le schéma thérapeutique en situation néoadjuvante et mettre au point des biomarqueurs pertinents.

4. Prise en charge au stade métastatique

Les traitements actuellement disponibles au stade métastatique sont, d'une part, l'immunothérapie avec les anti-PD1 (nivolumab et pembrolizumab) et un anti-CTLA4 (ipilimumab) et, d'autre part, la thérapie ciblée avec les associations d'inhibiteurs de BRAF et de MEK (dabrafenib + tramétinib, vemurafenib + cobimétinib et plus récemment encorafenib + binimétinib).

Avec une médiane de suivi de 4 ans pour l'étude CheckMate 067 comparant la combithérapie par nivolumab et ipilimumab et la monothérapie par nivolumab à la monothérapie par ipilimumab dans le mélanome avancé en 1^{re} ligne de traitement, la combithérapie restait le traitement le plus efficace même si le bénéfice par rapport à la monothérapie par nivolumab restait faible [18]. La principale limitation de la combithérapie est la toxicité majeure avec 59 % d'EI de grade 3 ou 4, largement supérieure à celle du nivolumab en monothérapie (22 % d'EI de grade 3 ou 4) [18]. La combithérapie semble donc actuellement à réserver aux patients en bon état général, sans comorbidités majeures, avec un taux de LDH élevé, un volume tumoral important, des localisations menaçantes ou encore une cinétique d'évolution rapide. Des facteurs pronostiques et prédictifs sont en cours de développement afin de définir la prise en charge thérapeutique la mieux adaptée à chaque patient et d'optimiser le rapport bénéfice/risque.

Concernant les patients avec un mélanome muté BRAF, une nouvelle association d'anti-BRAF et anti-MEK, l'encorafenib et le binimétinib, est aujourd'hui disponible. Cette association a démontré une efficacité élevée avec une médiane de survie de 33,6 mois *versus* 16,9 mois

pour le vemurafenib seul [19]. Le profil de tolérance apparaissait excellent puisque les EI de grade 3 ou 4 observés chez plus de 5 % des patients sous encorafenib et binimétinib étaient une augmentation des gamma-glutamyl transférases (9 %), une augmentation des CPK (créatine phosphokinase) (7 %) et une hypertension (6 %). Les EI de grade 3 ou 4 de type photosensibilité et fièvre étaient tous deux observés chez moins de 5 % des patients [19].

En cas de métastases cérébrales de mélanome, un traitement par radiothérapie cérébrale stéréotaxique associé au traitement systémique doit être systématiquement envisagé. En effet, dans une étude incluant 262 patients avec métastases cérébrales de mélanome traitées par immunothérapie ou thérapie ciblée, un traitement par radiothérapie concomitante au traitement systémique était associé à une réduction significative de 40 % du risque de décès [20]. Une étude de phase II évaluant l'association dabrafenib et tramétinib chez les patients présentant un mélanome BRAF muté avec métastases cérébrales a montré une efficacité satisfaisante avec un taux de réponse intracrânienne de 44 à 59 % et extracrânienne de 41 à 75 % mais les durées de réponse étaient courtes avec une médiane de réponse intracrânienne de 5,5 à 8,3 mois [21]. Deux études évaluant la combithérapie par nivolumab et ipilimumab chez les patients présentant des métastases cérébrales de mélanome ont montré une efficacité majeure avec un taux de réponse intracrânienne de 57 % et 46 % respectivement et extracrânienne de 56 % et 57 % respectivement, faisant de cette thérapie une option à envisager en 1^{re} ligne chez les patients avec métastases cérébrales de mélanome [22, 23].

Afin d'améliorer l'efficacité des traitements actuellement disponibles, des associations sont actuellement en cours d'évaluation. Un essai randomisé de phase II comparant le pembrolizumab en monothérapie ou en association à

I Revues générales

l'epacadostat, un inhibiteur d'IDO1, était malheureusement négatif. Les données d'efficacité d'autres molécules en association aux anti-PD1 sont attendues : T-VEC (virus oncolytique dérivé du virus herpès : *Talimogène Laherparepvec*), agonistes de TLR9, anti-TIGIT, anti-TIM3 ou anti-LAG3. De plus, pour les patients avec mélanome muté BRAF, les résultats des essais combinant anti-PD1 et thérapie ciblée seront bientôt disponibles.

■ Conclusion

La prise en charge du mélanome a bénéficié ces dernières années de l'amélioration des stratégies de dépistage et de suivi. La découverte de nouvelles molécules thérapeutiques a considérablement amélioré la survie des patients au stade métastatique puis leur développement en situation adjuvante et bientôt néoadjuvante. L'identification de nouvelles associations thérapeutiques afin d'améliorer les taux de réponse et de nouveaux biomarqueurs prédictifs constituent les défis de ces prochaines années.

BIBLIOGRAPHIE

- HAENSLE HA, FINK C, SCHNEIDERBAUER R *et al.* Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol*, 2018;29:1836-1842.
- ESTEVA A, KUPREL B, NOVOA RA *et al.* Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, 2017;542:115-118.
- MARWAHA S, FEVRIER HB, ALEXEEFF SE *et al.* Comparative Effectiveness Study of Face-to-Face and Teledermatology Workflows for Diagnosing Skin Cancer. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:1099-1106.
- MCQUADE JL, DANIEL CR, HESS KR *et al.* Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol*, 2018;19:310-322.
- CONFORTI F, PALA L, BAGNARDI V *et al.* Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2018;19:737-746.
- KUGEL CH, DOUGLASS SM, WEBSTER MR *et al.* Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin Cancer Res*, 2018;24:5347-5356.
- GERSHENWALD JE, SCOLYER RA, HESS KR *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 2017;67:472-492.
- FARIES MB, THOMPSON JF, COCHRAN AJ *et al.* Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*, 2017;376:2211-2222.
- LEITER U, STADLER R, MAUCH C *et al.* Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016;17:757-767.
- EGGERMONT AMM, CHIARION-SILENI V, GROB JJ *et al.* Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*, 2016;375:1845-1855.
- WEBER J, MANDALA M, DEL VECCHIO M *et al.* Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*, 2017;377:1824-1835.
- EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M *et al.* Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*, 2018;378:1789-1801.
- HAUSCHILD A, DUMMER R, SCHADENDORF D *et al.* Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*, 2018;JCO1801219.
- MAIO M, LEWIS K, DEMIDOV L *et al.* Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:510-520.
- BLANK CU, ROZEMAN EA, FANCHI LF *et al.* Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med*, 2018;24:1655-1661.
- AMARIA RN, REDDY SM, TAWBI HA *et al.* Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med*, 2018;24:1649-1654.
- JAKUB JW, RACZ JM, HIEKEN TJ *et al.* Neoadjuvant systemic therapy for regionally advanced melanoma. *J Surg Oncol*, 2018;117:1164-1169.
- HODI FS, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R *et al.* Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:1480-1492.
- DUMMER R, ASCIERTO PA, GOGAS HJ *et al.* Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:1315-1327.
- TÉTU P, ALLAYOUS C, ORIANO B *et al.* Impact of radiotherapy administered simultaneously with systemic treatment in patients with melanoma brain metastases within MelBase, a French multicentric prospective cohort. *Eur J Cancer*, 2019;112:38-46.
- DAVIES MA, SAIAG P, ROBERT C *et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:863-873.
- TAWBI HA, FORSYTH PA, ALGAZI A *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*, 2018;379:722-730.
- LONG GV, ATKINSON V, LO S *et al.* Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018;19:672-681.

P. Tétu, B. Baroudjian et J. Delyon ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.
C. Lebbé a déclaré les liens d'intérêts suivants: Roche, BMS (subventions et honoraires), Novartis, MSD, Amgen, Pierre Fabre, Pfizer, Incyte (honoraires).

Revue générale

Réflexions éthiques sur la confraternité

RÉSUMÉ : La confraternité est constituée des liens qui lient les médecins entre eux dans leur exercice professionnel. Nous rapportons deux histoires cliniques dans lesquelles la notion de confraternité peut être interrogée face à l'intérêt supérieur du patient. Il s'agit d'une histoire interrogeant la compétence professionnelle d'un confrère et l'attitude à adopter dans ce cas-là. L'autre histoire est celle d'un confrère devenu alcoolique et pour lequel les interrogations sont fortes quant à la meilleure attitude. Le problème éthique se situe entre l'action à entreprendre, sachant que l'on n'est soi-même jamais indemne d'erreur, et la protection des patients. Un éclairage est donné par la définition juridique des mots ainsi que par ce qui est connu dans les instances qu'il s'agisse de l'Ordre des médecins ou du Sou médical.



**M. MOYAL-BARRACCO¹,
D. PENSO-ASSATHIANY²**

¹ Cabinet de Dermatologie, PARIS.

² Cabinet de Dermatologie,
ISSY-LES-MOULINEAUX.

Pour le GED (Groupe de réflexion
éthique en dermatologie).



“ Les médecins doivent savoir travailler ensemble, sans qu'une bonne entente entre eux ne devienne jamais une connivence au détriment du patient”, “Le médecin ne doit jamais médire d'un confrère devant les patients”. Comme le suggèrent ces commentaires de l'article 56 du Code de déontologie médicale par l'Ordre des médecins, esprit de confraternité et intérêt du patient ne vont pas toujours de pair. Qui n'a jamais occulté ou au moins minimisé la faute d'un confrère ? À l'inverse, qui n'a jamais pensé à révéler les défaillances d'un confrère à un patient, voire aux autorités de tutelle ? Jusqu'où peut aller l'esprit de corps ? Est-il toujours condamnable de critiquer un confrère ?

Nous proposons d'explorer quelques-uns de ces questionnements à la lumière de quelques définitions et de deux vignettes cliniques.

Confraternité

En l'absence d'un terme neutre, le mot “confrère” désignera dans ce texte indifféremment des hommes et des femmes

afin de ne pas alourdir le propos par la terminologie inclusive “confrère-sœur”.

Le mot “confrère” est composé du mot “frère” précédé d'un préfixe “con” (*cum*) qui veut dire “avec”. Le mot “frère” ne signifie pas seulement être issu de mêmes parents. Il est aussi employé pour désigner un lien fort en amitié, dans le travail ou dans certaines communautés, religieuses par exemple. Un frère ou une sœur partagent une communauté d'intérêts. Les médecins quant à eux sont investis d'une même mission : le soin des malades. Cette mission nous rassemble et, en cas d'adversité (impuissance devant une pathologie incurable, difficulté de communication avec un patient, erreur, etc.), l'échange avec nos pairs est un support inestimable que ne saurait remplacer l'échange avec des personnes qui ne font pas partie de la “confrérie”. Le confrère est le mieux à même de comprendre nos difficultés, de nous écouter, de nous comprendre, de nous conseiller.

Mais la confraternité n'est pas toujours ce havre idyllique où ceux qui œuvrent pour la santé de leur prochain trouvent compréhension, estime et soutien. Des

I Revues générales

tensions peuvent survenir, opposant le souci de confraternité à celui de la protection du patient.

■ Vignettes cliniques

Les noms des médecins ont été inventés et toute ressemblance avec des cas réels serait purement fortuite (ou presque).

1. Vignette 1

Un homme de 60 ans était adressé par son médecin traitant au Dr Anjou, dermatologue.

Un premier dermatologue, le Dr Paris, consulté régulièrement depuis 1 an, avait appliqué à 8 reprises de l'azote liquide sur une lésion du pied. Le médecin généraliste, informé par le patient de l'inefficacité de cette cryothérapie répétée, décide d'adresser celui-ci au Dr Anjou, son correspondant habituel. Celui-ci constate une lésion nodulaire rose de 1 cm de diamètre et l'adresse pour exérèse au service de dermatologie le plus proche. Il s'agissait d'un mélanome achromique dont le patient décèdera 1 an plus tard.

Quelques semaines plus tard, le Dr Anjou reçoit une femme âgée de 80 ans pour une lésion de la lèvre supérieure que le même Dr Paris avait traitée sans succès pendant 18 mois, tout d'abord par une crème cicatrisante, puis par 6 applications d'azote. La lésion ayant tendance à s'agrandir, la patiente décidait de demander un autre avis. Cliniquement, il s'agissait d'un nodule ulcéré de 8 mm de diamètre dont la biopsie confirmait la suspicion clinique de carcinome épidermoïde.

Le Dr Anjou s'interroge sur la compétence du Dr Paris. Deux de ses patients ont souffert d'un délai au diagnostic conduisant à une perte de chance. S'agissait-il de 2 cas isolés ou était-ce le signe d'un défaut avéré de compétence pouvant pénaliser d'autres patients ?

Fallait-il se contenter, comme cela fut fait, de lui adresser les comptes rendus histologiques des tumeurs malignes qu'il avait traitées de façon insistante par cryothérapie ? Fallait-il lui parler ? Mais que lui dire ? Que dire à cet autre soi-même ? Le Dr Anjou se souvient d'avoir lui aussi commis des erreurs... et il n'aurait pas aimé qu'un confrère les découvre et lui écrive ou lui téléphone pour l'en informer même si, dans le fond, il sait que l'on n'apprend jamais si bien que de ses erreurs. En même temps, l'intérêt supérieur n'est-il pas la protection des patients ? Cet intérêt supérieur ne doit-il pas balayer toutes ces tergiversations confraternelles qui risquent de conduire à une omertà dont l'histoire des prêtres pédophiles illustre les possibles effets désastreux ?

Fallait-il "dénoncer" en plus haut lieu ? Auprès de qui ? La direction du dispensaire où il travaille ? Le Conseil de l'Ordre des médecins ? Quelles en seraient les conséquences pour le Dr Paris ? S'agirait-il d'une "délation" ? (**encadré**).

2. Vignette 2

Le Dr Duris, 50 ans, est dermatologue. Depuis 10 ans, il exerce en association avec le Dr Vincent, de 15 ans son cadet. Le Dr Duris est respecté et très apprécié de ses patients et de ses confrères en raison de sa compétence et de son dévouement. Mais, depuis son divorce il y a 5 ans, ce père de 4 enfants va mal. Il a dû s'arrêter de travailler pendant 1 mois, il y a 2 ans, à la suite d'un *burn out* et il présente des indices de plus en plus évidents

Informer d'un fait répréhensible : alerte, signalement, plainte, dénonciation, délation ou calomnie ?

Il existe une proximité entre une alerte ou un signalement ayant le souci de l'intérêt général et une dénonciation qui informe une autorité d'un fait répréhensible. La délation est une information non altruiste faite auprès d'une autorité d'un fait répréhensible. La calomnie associe le travestissement de la vérité à la volonté de nuire.

Le **signalement** ou l'**alerte** d'un fait inconvenant ou répréhensible, dommageable ou évitable au regard d'une déontologie professionnelle, est une action effectuée de façon désintéressée par un auteur identifiable, dans le but de servir le bien commun. Le signalement ou alerte concerne des faits dont l'auteur n'est pas victime.

La **dénonciation**, en droit pénal, est entendue comme "la déclaration écrite ou orale par laquelle une personne, qui n'a pas été victime de l'infraction, informe les autorités policières ou judiciaires de la commission d'un acte délictueux". En dehors de son acception en droit pénal – et malgré le lourd passé historique de ce mot – la dénonciation est proche de l'alerte. Le dénonciateur altruiste doit être protégé et encouragé.

La **plainte** : par opposition à l'alerte, au signalement ou à la dénonciation, l'auteur de la plainte est la victime ou son représentant légal, qui porte un fait répréhensible à la connaissance d'une autorité judiciaire ou d'un ordre professionnel, l'Ordre des médecins en cas de suspicion de manquement à une des dispositions du Code de déontologie médicale.

La **délation** est une dénonciation destinée à servir son auteur : "elle n'est pas fondée sur l'amour de la justice ni sur la volonté de protéger les victimes ou les faibles, mais sur l'intérêt personnel." Il n'existe pas de définition légale de la délation.

La **calomnie** associe fausseté ou inexactitude partielle ou totale du fait rapporté à la volonté de tromper ou de nuire. La calomnie est l'acte qui consiste à révéler un fait que l'on sait totalement ou partiellement inexact, et de nature à entraîner des sanctions judiciaires, administratives ou disciplinaires.

d'addiction à l'alcool (arrivée tardive aux consultations, trous de mémoires, agressivité inhabituelle, susceptibilité extrême). Surtout, cette addiction semble désormais avoir un impact sur sa pratique professionnelle. Un patient rapporte au Dr Vincent que le Dr Duris sent l'alcool, un autre qu'il s'est endormi lors d'une consultation et un autre enfin que sa main tremblait lors d'une intervention sur un nævus. Aucun patient ne lui en tient rigueur : ils sont attachés à ce médecin et sont peinés d'assister à une telle détérioration de son état. Le Dr Vincent a bien tenté d'aborder le sujet avec son associé et ami et lui a donné les coordonnées d'un addictologue. Mais le Dr Duris a minimisé le problème, indiquant que sa consultation, toujours aussi chargée, était la preuve que ses patients étaient satisfaits de ses prestations. Le Dr Vincent n'a pas osé lui faire part des remarques de certains patients de peur de le blesser et de subir un accès d'agressivité.

Le Dr Vincent voudrait aider son confrère dont l'alcoolisme témoigne à coup sûr d'une souffrance profonde. Mais il s'inquiète aussi du risque que cet alcoolisme fait courir à sa patientèle. Que faire pour protéger tant le Dr Duris que ses patients ? Faire un signalement au Conseil départemental de l'Ordre des médecins (CDOM) ? Que risquerait alors le Dr Duris ? Pourrait-il être sommé d'interrompre ses activités ? Le Dr Vincent ne peut faire autrement que de s'identifier... Se mettre à la place de celui qui est dénoncé freine toute initiative de sa part. Mais s'il arrivait quelque chose de grave à un patient, se le pardonnerait-il ? Voire, pourrait-il être condamné pour avoir couvert un état susceptible de faire courir des risques aux patients ?

Insuffisance professionnelle : de la difficulté de dénoncer et des conséquences de la dénonciation

L'incompétence professionnelle notoire d'un confrère ou un état physique ou psychologique diminuant ses capacités

diagnostique et thérapeutique (addiction, troubles psychiatriques, troubles cognitifs) font courir des risques aux patients dont il s'occupe. Le devoir de confraternité doit-il nous conduire à passer sous silence ces manquements ou bien faut-il lancer une alerte pour protéger les patients ? Pourrait-on être condamné pour avoir gardé le silence ?

Indiquons tout d'abord que les signalements au COM par des médecins pour ces motifs sont très rares. La majorité des plaintes qui parviennent au CDOM (Conseil départemental de la Ville de Paris de l'Ordre des médecins) émanent de patients (286/349 en 2017). Les plaintes émanant de médecins sont rares (36/349 en 2017) et elles concernent en majorité les conflits de SCM.

Incompétence

Le suivi défectueux d'un patient par incompétence du médecin, défaut de formation ou absence de mise à jour des connaissances, fait exceptionnellement l'objet d'un signalement de la part d'un confrère (5 cas entre janvier 2017 et octobre 2018). Ainsi, il est vraisemblable que le défaut notoire de compétence professionnelle est le plus souvent tu par les

POINTS FORTS

- La confraternité représente le lien qui unit, par définition fraternellement, les médecins pour le soin des malades.
- Un certain nombre de situations peuvent interroger cette notion de confraternité telles que, par exemple, l'incompétence d'un confrère ou la défaillance par addiction ou maladie.
- Le Droit donne les définitions des mots *signalement*, *alerte*, *dénonciation*, *délation*, *calomnie*.
- Le problème éthique est le suivant : le devoir de confraternité doit-il nous conduire à passer sous silence les manquements avérés ou bien devons-nous lancer une alerte pour protéger les patients ?

confrères, celui-ci étant le plus souvent mis à jour par des patients... une fois que le mal a été fait. Si un médecin décide de signaler l'incompétence professionnelle d'un confrère, il doit s'entourer de précautions. Tout d'abord s'assurer qu'il y a vraiment incompétence. Dans la **vignette 1**, le signalement ne saurait se baser sur deux constatations faites par un seul médecin. Avant d'alerter le Conseil de l'Ordre, on aurait pu se renseigner auprès de la direction du dispensaire pour s'assurer du caractère avéré ou non de l'incompétence. Une confrontation de points de vue est souhaitable. Ceci ne fut pas fait. Souci de confraternité ? Identification à celui qui serait dénoncé ? Crainte de représailles ? Répugnance à faire figure de "justicier" ou de "délateur" ? Paresse ?

Et pourtant des recours sont prévus en cas d'insuffisance professionnelle et la saisine du Conseil de l'Ordre peut émaner d'un confrère témoin de cette insuffisance. L'article R. 4124-3-5 du Code de santé publique (CSP) prévoit qu'"en cas d'insuffisance professionnelle rendant dangereux l'exercice de la profession", la suspension temporaire, totale ou limitée à une activité, à une technique, peut être prononcée par le Conseil régional de l'Ordre, pour une durée déterminée,

I Revues générales

qui peut être renouvelée. Aucune décision n'est prise sans la mise en œuvre d'une expertise confiée à 3 experts, dont un enseignant.

Ainsi, un obstétricien a été suspendu du droit d'exercer des gestes chirurgicaux et d'exploration non obstétricaux pendant 3 mois, à charge pour lui d'obtenir un DU d'hystérocopie ou attestation équivalente (CE 16-10-2017 n° 402 239). Ne les ayant pas obtenus, sa mesure d'interdiction a été prolongée.

■ Addiction

En 2015, une enquête réalisée par Steθος® via Internet, avec l'implication du Centre national des professions libérales santé (CPNS) et des syndicats de professionnels de santé a fait l'objet d'un communiqué de presse. Elle montrait que 14 % de ces professionnels étaient concernés par une conduite addictive (alcool, médicaments psychotropes, stupéfiants). Entre 2011 et 2018, la MACSF a été interrogée une dizaine de fois à ce sujet par ses sociétaires.

Il n'existe aucun texte qui oblige un professionnel de santé à dénoncer un confrère qu'il pense être en situation d'addiction. Cependant, il est de notre devoir d'aider des confrères en souf-

rance et aussi de protéger leurs patients des effets délétères qu'une addiction pourrait avoir sur le discernement et la compétence d'un confrère.

Dans la **vignette 2**, le Dr Vincent, éventuellement conseillé par un addictologue, aurait pu essayer à nouveau de convaincre le Dr Duris de la nécessité d'une prise en charge de son problème d'addiction. Il aurait pu prendre contact avec ses proches (parents ou amis). En cas d'échec, il aurait pu, après en avoir informé le Dr Duris, faire un signalement au Conseil départemental de l'Ordre des médecins qui aurait pris contact avec le Dr Duris pour faire le point avec lui.

■ Le silence est-il condamnable ?

Ainsi, en raison de l'aide que nous devons à nos confrères en difficulté tout autant que pour la sécurité des patients, le silence est éthiquement condamnable même si, à première vue, il semble être une mesure de protection du confrère et de celui qui envisage de le dénoncer.

Mais la responsabilité de "celui-qui-sait-mais-se-tait" peut aussi être pénalement engagée. Certes, si le comportement d'un confrère est à l'origine d'une plainte pénale, c'est avant tout sa responsabilité en tant qu'auteur direct du dommage

qui sera recherchée. Mais la responsabilité de celui qui ne l'a pas dénoncé alors qu'il connaissait la situation peut également être recherchée, en tant qu'auteur indirect du dommage. Ainsi, dans une affaire où une femme est morte au cours d'un accouchement, du fait d'erreurs grossières de l'anesthésiste qui souffrait d'alcoolisme chronique, l'obstétricien de garde le soir des faits ainsi que le centre hospitalier (en tant que personne morale) ont été mis en examen pour ce motif.

Remerciements à Jean-Michel Debarre, (docteur en Droit, membre associé de l'Institut du Droit Public et de la Science Politique, Université Rennes 1, dermatologue), membre du GED, pour ses précisions sur la terminologie (encadré 1) et au Dr Christine Louis-Vahdat, secrétaire générale adjointe du Conseil départemental de la Ville de Paris de l'Ordre des médecins.

Des informations concernant la responsabilité médicale en matière d'addiction et d'insuffisance professionnelle ont été recueillies sur le site de la MACSF/Sou Médical.

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

Revue générale

Érythème fessier : que faire quand ça ne veut pas guérir ?

RÉSUMÉ : L'érythème fessier représente un motif fréquent de consultation de médecine générale, de pédiatrie ou de dermatologie. Les étiologies en sont nombreuses avec des fréquences variables. Aussi, il est important pour le praticien en charge de l'enfant de s'appuyer sur un arbre diagnostique lui permettant d'évoquer en premier lieu les causes les plus courantes, mais de ne pas passer à côté des points d'appels cliniques de pathologies plus rares. Poser donc le juste diagnostic demeure la pierre angulaire de la prise en charge de l'érythème fessier du nourrisson.

À noter que, quelle que soit l'étiologie de l'érythème fessier, il peut se surinfecter par des bactéries, des virus ou des levures et en modifier l'aspect clinique. Il peut aussi, à force d'applications intempestives de différents topiques, se compliquer d'une dermatite de contact. La thérapeutique adaptée qui en découle doit rester simple et facile de mise en œuvre afin que l'observance au domicile soit la meilleure.



L. FERTITTA

Service de Dermatologie,
Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

L'érythème fessier représente un motif fréquent de consultation dans les premiers mois de la vie d'un enfant [1]. Sa prévalence difficile à estimer se situerait entre 7 et 35 % chez les nourrissons de 1 à 12 mois [2]. Le médecin généraliste ou le pédiatre en première ligne de la prise en charge de l'enfant doit pouvoir évoquer un diagnostic étiologique, proposer une prise en charge adaptée mais surtout ne pas négliger, notamment en cas de persistance de l'érythème, les signes cliniques points d'appel de pathologies plus rares du nourrisson. Dans toutes les étiologies, une surinfection bactérienne, fongique ou virale peut survenir et modifier la présentation clinique.

Démarche diagnostique

La démarche diagnostique devant un érythème fessier (*fig. 1*) doit porter sur l'analyse des éléments suivants :

>>> **La localisation au siège :** convexités, plis, diffus.

>>> **La lésion élémentaire :** pustules, vésicules, papules, érosions, ulcérations, squames...

>>> **Les signes fonctionnels associés :** prurit, troubles du sommeil, douleur.

>>> **La présence de lésions cutanées à distance :** cuir chevelu, autres plis, extrémités...

>>> **La présence de signes généraux :** fièvre, infléchissement ou cassure de la croissance saturo-pondérale, troubles alimentaires...

>>> **Le contexte et l'anamnèse :**

– **les antécédents personnels et familiaux dont dermatologiques :** psoriasis, atopie, maladie digestive responsable de diarrhées;

– **les traitements :** topiques appliqués notamment pour le change, traitements oraux administrés, type de couches, etc.;

– **l'évolution :** caractère aigu ou chronique de l'éruption, présence de poussées, leur fréquence et durée, facteur déclenchant ou calmant les poussées.

Revue générale

Les étiologies selon la topographie

La **figure 1** reprend les différentes étiologies dans le cadre d'un arbre diagnostique, étiologies que nous précisons ci-dessous selon leur topographie.

1. Atteinte des convexités prédominante

>>> La **dermite irritative des convexités** est également appelée érythème en "W" : les lésions dessinent un W lorsque l'enfant est examiné en décubitus dorsal les jambes relevées (**fig. 2 et 3**). L'atteinte peut secondairement se diffuser à l'ensemble du siège dans les formes les plus sévères mais également en cas de surinfection, notamment à *Candida*. Il s'agit de macules et de papules le plus souvent, mais une forme à extension rapide et au caractère vésiculeux voire érosif existe. L'atteinte est bien limitée. Il s'agit de la dermite du siège la plus fréquente. Son pic d'incidence se situe entre 6 et 12 mois [3].

Sa physiopathologie est le plus souvent multifactorielle [4], associant des facteurs physiques (occlusion par la couche, macération, friction), chimiques (pH urinaire alcalin, uréases bactériennes fécales, sels biliaires...) et microbiologiques (surinfections par les bactéries et levures commensales de la peau et du tube digestif) [5]. Tous ces éléments contribuent à une macération à l'interface siège-couche, expliquant sa localisation aux convexités.

>>> Le principal diagnostic différentiel de la dermite irritative est le **psoriasis des langes**, encore appelé *napkin psoriasis*. En effet, sa localisation préférentielle est elle aussi aux convexités, même si l'atteinte peut secondairement s'étendre et gagner les plis. L'atteinte, lorsqu'elle est diffuse, déborde volontiers sur la racine des cuisses. L'analyse des lésions élémentaires permet de le différencier de l'érythème en W "classique". Il s'agit en effet d'un érythème chronique en

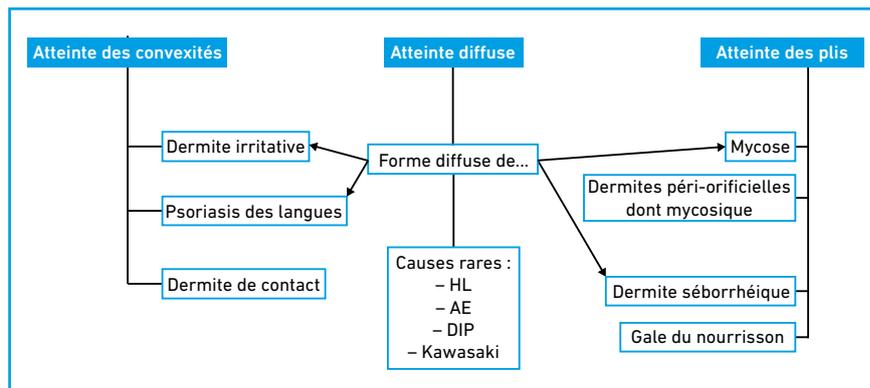


Fig. 1 : Arbre diagnostique devant un érythème fessier. HL : histiocytose langheransienne; AE : acrodermite entéropathique; DIP : déficit immunitaire primitif.



Fig. 2 : Dermite irritative des convexités en W.



Fig. 3 : Dermite irritative des convexités en W.

plaques confluentes avec aspect vernissé, peu voire pas squameux (**fig. 4**). Cet aspect peut être modifié par une surinfection locale bactérienne ou fongique. Il existe parfois des lésions cutanées psoriasiques dans les sites bastions (ombilic, conduits auditifs externes, scalp...) permettant d'orienter le diagnostic [6]. Le prurit n'est pas classiquement décrit mais peut être présent.

L'interrogatoire doit rechercher des antécédents familiaux de psoriasis. Le psoriasis des langes peut être un mode d'entrée dans la maladie psoriasique sans que son incidence soit précise parmi les patients adultes porteurs d'un psoriasis vulgaire. Il est rare avant l'âge de 6 mois et pourrait être favorisé par les épisodes de pharyngites à streptocoque β -hémolytique du groupe A ou par les anites streptococciques [7].



Fig. 4 : Psoriasis des langes.

>>> La **dermite de contact** d'origine immuno-allergique est rare et fréquemment évoquée à tort devant une dermite d'irritation. Il s'agit cliniquement d'un eczéma de contact associant des lésions érythémateuses, vésiculeuses, suintantes parfois croûteuses. L'atteinte est



La médecine collaborative au service de tous

RETRANSMISSION

Crédit photo : ©Ternayskaia Olga Alibec@shutterstock

Reso vous invite à la retransmission de la première édition de **SpeedNord**. Diffusion **en direct**, le jeudi 23 janvier 2020, de 20 h 30 à 22 h.

Programme scientifique

Comité scientifique : Pr Philippe Modiano, Dr Pierre-Dominique Ghislain, Dr Annie Vermersch-Langlin, Dr Anne-Claire Fougerousse, Dr Catherine Pannequin, Dr Ziad Reguiat, Pr Delphine Staumont, Dr François Maccari

- **Dermatoses réactionnelles : nouveau concept ?**
Pr Philippe Modiano, Lille.
- **Urticaire chronique : what else?**
Dr Frédéric Dezoteux, Lille.
- **Dermatite atopique : à l'aube d'une révolution thérapeutique ?**
Dr Pierre-Dominique Ghislain, Mons.
- **Il n'y a pas de « petit » psoriasis !**
Dr Annie Vermersch-Langlin, Valenciennes.
- **Prurigo atopique : du diagnostic à la prise en charge**
Dr Marie Jachiet, Paris.
- **Maladie de Verneuil : que faire avant d'adresser les patients en centre spécialisé ?**
Dr Farida Benhadou, Bruxelles.
- **Psoriasis de l'enfant : quelle prise en charge ?**
Dr Audrey Lasek, Lille.
- **Dermatoses avec éosinophilie : quels réflexes ?**
Pr Delphine Staumont, Lille.



Pendant toute la durée de la webconférence, vous pourrez poser **en direct** des questions aux experts.

Retransmission accessible sur le site :
<https://speednord.realites-dermatologiques.com>

Diffusion réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Avec le soutien institutionnel des laboratoires

Lilly et

DUCRAY
LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

I Revues générales

mal limitée, aux contours souvent émettés et est volontiers prurigineuse. Elle peut diffuser et s'étendre aux plis, notamment quand elle est liée aux couches. Le caractère persistant chronique de cette atteinte doit la faire évoquer et rechercher des facteurs contacts responsables, notamment dans les soins de change. Les couches sont ainsi aujourd'hui soumises à de nombreuses études de qualité quant à leur contenu [8], permettant de diminuer leur allergénicité.

Il n'existe pas chez ces nourrissons d'association avec un terrain atopique personnel ou familial. À noter qu'il est fréquent d'observer des dermatites de contact secondaires à une dermatite d'irritation, notamment chez les nourrissons multi-traités à tort par des antifongiques et antibiotiques locaux.

2. Atteinte des plis prédominante

>>> **L'intertrigo à *Candida***, notamment *Candida albicans*, est à la fois une cause fréquente d'érythème fessier mais est trop souvent évoquée à tort, motivant ainsi la prescription erronée d'antifongiques topiques. Ces derniers peuvent alors aggraver la dermatose sous-jacente non mycosique.

La topographie touche préférentiellement les plis inguinaux. Cette dermatose est aussi dite en "Y" du fait de l'atteinte du pli interfessier parfois associée. Les lésions élémentaires sont érythémateuses, pustuleuses et squameuses notamment en bordure de l'atteinte, parfois fissuraires et recouvertes d'un enduit blanchâtre décollable dans le fond du pli (**fig. 5**). Des papules ou pustules peuvent être satellites de l'atteinte des plis. L'extension des lésions est centrifuge, expliquant la diffusion à l'ensemble du siège possible dans certaines mycoses profuses traitées avec retard. La recherche d'une atteinte endo-buccale associée à type de muguet doit être systématique. Cette dernière est plus fréquente chez le nouveau-né entre 3 et 8 semaines de vie [9]. En cas

de doute diagnostique, le prélèvement du contenu d'une pustule pour examen direct et culture aide à confirmer la présence de *Candida albicans*.

>>> **La dermatite séborrhéique** du nourrisson, du fait de la colonisation aux levures du genre *Malassezia* [10], prédomine dans les plis (**fig. 6**). Elle peut également se diffuser à l'ensemble du siège. Il existe fréquemment une atteinte bipolaire touchant les zones séborrhéiques (cuir chevelu et visage). Les lésions élémentaires sont érythémateuses, légèrement voire non squameuses (notamment les zones les plus occluses), non suintantes (**fig. 7**). Elles sont très peu voire non prurigineuses. Chez l'enfant, elle est fréquente avec une prévalence variant de 4,6 % [11] à 10 % [12] selon les études. Elle touche souvent les nourrissons dans les 3 premiers mois de vie et plus particulièrement les garçons.

La physiopathologie de la dermatite séborrhéique reste inconnue mais le rôle de *Malassezia* semble primordial [10], notamment renforcé par l'efficacité des antifongiques locaux. À noter que chez l'enfant, cette dermatose n'est pas systématiquement associée à une hyper-séborrhée, à la différence de la forme adulte. L'interrogatoire peut retrouver des antécédents familiaux de dermatite séborrhéique sans qu'une explication génétique ne soit connue à ce jour.

>>> **La gale du nourrisson** peut avoir une topographie privilégiée aux plis (inguinaux, fessier, axillaires) dans sa phase active mais également après traitement bien conduit sous forme de lésions nodulaires. L'atteinte du siège est alors associée à des signes directs ou indirects de scabiose sur le reste du tégument : nodules, sillons scabieux ou encore lésions eczématiformes polymorphes vésiculo-pustuleuses ou croûteuses non spécifiques touchant le visage, le cou, les paumes et plantes [13] (**fig. 8**). On rappelle que le traitement scabicide doit concerner le patient, mais également son entourage proche et son environnement.



Fig. 5 : Intertrigo à *Candida*.



Fig. 6 : Dermite séborrhéique: prédominance dans les plis.



Fig. 7 : Dermite séborrhéique: lésions élémentaires érythémateuses, légèrement voire non squameuses (notamment les zones les plus occluses), non suintantes.



Fig. 8 : Gale du nourrisson.

>>> **Les dermatites péri-orificielles** peuvent se concentrer en périanal et/ou périvulvaire :

- **L'érythème périanal** fréquemment rencontré est alors favorisé par l'agressivité chimique des selles. Il est érythémateux, parfois érosif. Il peut se surinfecter au pathogène responsable de tableau digestif (*Staphylococcus aureus*, entérobactéries) ou aux germes commensaux de la flore digestive (*Candida albicans*). Une surinfection doit être suspectée devant de la fièvre, une extension de l'érythème notamment érosive, l'apparition de pustules ou de croûtes mélicériques. Cette suspicion impose la réalisation d'un écouvillon à visée bactériologique et mycologique. L'association de cet érythème à un muguet n'est pas rare.

- **L'anite streptococcique** est une forme particulière d'érythème périanal, caractérisée par l'implication du streptocoque β -hémolytique dans sa physiopathologie. Cliniquement, l'anite débute par un placard érythémateux, bien limité, éventuellement fissuré ou avec bordure desquamative, pouvant s'étendre aux régions génitales. Elle doit faire rechercher un streptocoque par réalisation d'un écouvillon bactériologique. Il existe fréquemment un retard de diagnostic. Dans 95 % des cas, une culture pharyngée positive au streptocoque est concomitante. Le traitement consiste en une antibiothérapie par amoxicilline pendant 21 jours. Des récurrences peuvent toutefois survenir malgré un traitement bien conduit [14].

- **L'érythème périvulvaire et les vulvites** peuvent se rencontrer dans le cadre d'infections urinaires ou gynécologiques plus hautes. Leur présence isolée doit faire réaliser un examen cyto bactériologique urinaire, voire l'analyse de sécrétions vaginales si besoin. L'atteinte streptococcique vulvaire est également possible.

- **Le lichen scléreux atrophique pédiatrique** représente 7 à 15 % des cas de lichen scléreux. Il se voit cependant chez

l'enfant plus grand. La topographie est classiquement anogénitale, dite en "8". L'érythème initial fait place dans un second temps à des lésions blanchâtres, nacrées, brillantes et atrophiques pouvant s'accompagner de déformation des repères anatomiques dans les formes les plus avancées (encapuchonnement clitoridien, fusion des petites lèvres). La complication redoutée chez le garçon est le phimosis. Il n'est classiquement pas associé à des lésions extra-génitales [15]. Il existe fréquemment un retard de diagnostic et de traitement. Il faut savoir l'évoquer devant tout prurit vulvaire de l'enfant qui peut s'accompagner d'une constipation chronique et de signes fonctionnels urinaires.

3. Atteinte diffuse

>>> Un grand nombre d'érythèmes fessiers peut secondairement se diffuser, que ce soit par le mécanisme propre à la dermatose ou par une surinfection bactérienne, fongique ou encore virale à HSV (fig. 9). Cette extension représente une source fréquente d'erreur diagnostique [16]. Ainsi, le psoriasis des langes, la dermatite de contact, la dermatite séborrhéique et les mycoses peuvent se présenter sous une forme diffuse mais avec une atteinte prédominant respectivement aux convexités ou aux plis.

D'autres étiologies d'érythème diffus plus rares sont à évoquer devant le caractère atypique ou sévère des lésions (érosif, nécrotique ou purpurique) et/ou l'association à d'autres atteintes dermatologiques ou systémiques. Ces pathologies doivent faire orienter l'enfant vers un centre hospitalier pour une prise en charge rapide et pluridisciplinaire.

>>> C'est le cas de **l'histiocytose langerhansienne** qui se présente classiquement par des lésions micropapuleuses, infiltrées parfois érosives et croûteuses, purpuriques voire nécrotiques (fig. 10). Les lésions peuvent se regrouper en plaques, notamment dans les plis axillaires et inguinaux (fig. 11). L'atteinte diffuse souvent rapidement à l'ensemble du



Fig. 9 : Atteinte diffuse.



Fig. 10 : Histiocytose langerhansienne.

Revue générale



Fig. 11 : Histiocytose langerhansienne.

siège puis du tronc pour former la topographie décrite en “maillot de corps”. L’atteinte souvent érosive et croûteuse du cuir chevelu est caractéristique. Le diagnostic repose sur la mise évidence de cellules CD1a + et S-100 + en immunohistochimie sur la biopsie cutanée.

>>> **La carence en zinc** doit également être évoquée devant des lésions érythémateuses et érosives prédominant dans les zones péri-orificielles rapidement diffusées à l’ensemble du siège (fig. 12 et 13). Elles sont parfois associées à une atteinte acrale et rétro-auriculaire, péri-buccale, une alopecie et des signes fonctionnels digestifs à type de diarrhées. Elle est secondaire le plus souvent à un allaitement maternel exclusif dans un contexte de carence maternelle en zinc, de grande dénutrition (par carence d’apport ou dans un contexte de maladie chronique inflammatoire avec malabsorption) ou de nutrition parentérale non supplémentée. Elle s’intègre dans



Fig. 12 : Carence en zinc.

certains cas dans le cadre d’une acrodermatite entéropathique, liée à une mutation du gène *SLE 39A* à transmission autosomique récessive. Elle se développe généralement quelques semaines après le sevrage [7, 17].

>>> **La maladie de Kawasaki** doit être évoquée devant un érythème fessier associé à une fièvre prolongée de plus de 5 jours et aux autres critères cliniques majeurs ou biologiques de la maladie : adénopathie, chéilite, érythème œdémateux des extrémités...

>>> **Un déficit immunitaire primitif** doit être également évoqué devant un érythème fessier diffus, atypique, et surtout lorsqu’il est associé à d’autres manifestations cutanées et/ou infectieuses

répétées ou inhabituelles. La dermite du siège est alors volontiers multifactorielle : irritative, surinfection... À noter que des manifestations dermatologiques sont présentes chez plus de 30 % de ces patients avant que le diagnostic immunologique ne soit posé [18].

La prise en charge thérapeutique

1. Les règles générales de bonne pratique

>>> **La prévention** est la clé de voûte de la prise en charge de l’érythème fessier et elle repose sur l’éducation thérapeutique des parents dès la maternité quant aux règles de bonne hygiène de leur bébé [19]. Il n’existe à ce jour pas de recommandation officielle dans la prévention et le traitement de l’érythème fessier.

>>> **Les règles d’application des cosmétiques** doivent être adaptées à l’âge de l’enfant, notamment chez le nouveau-né dont la peau est plus perméable. En général, il convient d’éviter toute substance irritante à risque de sensibilisation (certains parfums ou huiles essentielles naturelles comme celles de fleur d’orange, de bergamote, de citron...) ou pouvant entraîner une toxicité systémique



Fig. 13 : Carence en zinc.

POINTS FORTS

- La cause la plus fréquente d'érythème fessier est la dermatite irritative.
- Tout érythème fessier peut secondairement se diffuser : en lien avec la dermatose initiale ou par surinfection (bactérienne ou fongique) ou dermatite de contact (applications de nombreux topiques).
- Devant un doute diagnostique, il est préférable de réaliser une fenêtre thérapeutique en simplifiant les soins du siège et de revoir rapidement l'enfant en consultation.
- La prévention par l'éducation thérapeutique des parents dès la maternité est la clé de voûte de la prise en charge de l'érythème fessier.
- L'atypie de la présentation, son caractère persistant malgré un traitement bien conduit ou l'association à d'autres signes cliniques doit faire orienter l'enfant vers un dermatologue ou vers un centre hospitalier.

(dérivés de l'acide borique, de l'acide salicylique, de l'hexachlorophène...).

>>> **La toilette du nourrisson** peut être réalisée quotidiennement ou tous les deux jours. En cas de lésions du siège d'origine suspectée infectieuse, la toilette doit être quotidienne. Il convient de rassurer les parents quant au caractère agressif présumé du bain quotidien qui reste un moment de plaisir pour le nourrisson sans conséquence négative sur la peau. La toilette doit simplement être suivie de l'application d'un émollient en cas de xérose.

>>> **Les soins de change** doivent être fréquents (≥ 6 fois par jour), au minimum à chaque tétée dans les premiers mois. En effet, dans la majorité des cas, l'érythème fessier est d'origine irritative et peut être prévenu par l'augmentation de la fréquence des changes. Les soins conseillés doivent être faits idéalement à l'eau tiède, à l'aide d'un savon doux adapté au bébé. Il est impératif de bien rincer et sécher en tamponnant, en insistant sur les plis notamment pour prévenir la colonisation bactérienne et fongique.

L'utilisation d'un lait de toilette ou d'un liniment peut occasionnellement remplacer le savon à condition qu'il soit adapté à la peau des nourrissons [20].

À noter que les lingettes pour le change ne sont également à utiliser que ponctuellement car elles peuvent non seulement être responsables d'irritation mais aussi de sensibilisation du fait de la présence de conservateurs comme la méthylisothiazolinone.

2. Les traitements symptomatiques

Devant tout érythème fessier récalcitrant, multitraité par différents topiques et dont l'étiologie est incompréhensible en consultation, il convient de **réaliser une fenêtre thérapeutique** en restreignant au maximum les topiques appliqués : eau, savon, cicatrisant. **Ces topiques à visée cicatrisante** pouvant être appliqués sur le siège sont vendus sous de nombreuses formes : crème, lotion, spray associant sérum physiologique et minéraux comme l'oxyde de zinc ou cuivre. Ce dernier, fréquemment utilisé, possède des propriétés

cicatrisantes et antiseptiques avec un faible risque de sensibilisation ou de dermatite de contact et un faible coût [9]. En plus de leur activité cicatrisante, ces topiques ont un rôle de barrière physique entre la peau du siège et la couche, notamment lorsqu'ils sont appliqués en cataplasme. Ils sont à appliquer plusieurs fois par jour, dont le soir avant la nuit [20].

L'enfant doit être **revu rapidement en consultation** afin d'étayer le diagnostic étiologique primitif de l'atteinte et/ou de confirmer la dermatite de contact surajoutée à la dermatite sous-jacente (secondaire aux traitements appliqués).

La plupart des cas d'érythème fessier sont transitoires, volontiers récidivants tant que l'enfant porte des couches, de bon pronostic et ne nécessitent pas de traitement spécifique. En ce sens, il est important de rassurer les parents sur son caractère "quasi-physiologique" chez le nourrisson [9].

3. Les traitements spécifiques à l'étiologie

>>> Chez les nourrissons multitraités par différents topiques, il convient d'évoquer l'hypothèse d'une dermatite de contact secondaire sur dermatite irritative initiale. Ainsi, il faut **rechercher et arrêter les différents allergènes possibles** : antifongiques ou antibiotiques topiques (parfois associés), huiles essentielles, crèmes émollientes (voir fenêtre thérapeutique évoquée précédemment)... Il convient également alors de remettre en question certains produits utilisés pour le change dont le type de couche, l'utilisation répétée de lingettes. Dans tous les cas, la prise en charge doit être adaptée à l'enfant et sa famille afin que l'observance soit la meilleure.

>>> **Un traitement par dermocorticoïdes** sur le siège doit être prescrit en cas de psoriasis des langes, de dermatite de contact mais également de dermatite séborrhéique dans des présentations inflammatoires,

I Revues générales

seulement s'il est associé à un traitement antifongique ou en traitement d'attaque avant le relais par antifongique. Du fait du caractère occlusif de la couche, il convient de n'utiliser, de manière générale, que les dermocorticoïdes à activité anti-inflammatoire modérée (désonide par exemple). L'application est prescrite en 1 fois par jour jusqu'à amélioration de l'érythème avec consommation d'un tube maximum par mois.

Il est important que les parents comptent le nombre de tubes utilisés d'une consultation à l'autre. Le passage systémique des dermocorticoïdes en cas d'application répétée, en grande quantité et sous occlusion (couche) n'est pas négligeable et doit faire réaliser un bilan d'insuffisance corticotrope au moindre doute (cortisolémie à 8 h et ACTH sérique). Dans le cas particulier du lichen scléreux atrophique, des dermocorticoïdes d'activité très forte peuvent être appliqués en première intention : clobétasol, bétaméthasone [15]. Il se voit cependant généralement chez des enfants ne portant plus de couche.

>>> Un traitement antifongique local doit être prescrit en cas de mycose [21] et de dermite séborrhéique. Il consiste alors en 1 application par jour de bifonazole ou de ketoconazole ou 2 applications par jour de ciclopirox olamine ou d'éconazole 1 %, à titre d'exemples. La durée de traitement est de 2 à 3 semaines en général.

En cas de persistance d'un érythème fessier malgré un traitement adapté et bien conduit, de présentation atypique de la dermatose, d'association à d'autres signes dermatologiques ou extradermatologiques, il convient d'adresser le nourrisson en consultation dermatologique ou vers un centre hospitalier pour une prise en charge pluridisciplinaire.

Les photos sont issues des collections du service de Dermatologie de l'hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

BIBLIOGRAPHIE

- BUCKLEY BS, MANTARING JB, DOFITAS RB *et al.* A new scale for assessing the severity of uncomplicated diaper dermatitis in infants: development and validation. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:632-639.
- ADALAT S, WALL D, GOODYEAR H. Diaper dermatitis-frequency and contributory factors in hospital attending children. *Pediatr Dermatol*, 2007;24:483-488.
- ATHERTON DJ. The aetiology and management of irritant diaper dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2001;15:1-4.
- ATHERTON DJ. A review of the pathophysiology, prevention and treatment of irritant diaper dermatitis. *Curr Med Res Opin*, 2004;20:645-649.
- FERRAZZINI G, KAISER RR, HIRSIG CHENG SK *et al.* Microbiological aspects of diaper dermatitis. *Dermatol Basel Switz*, 2003;206:136-141.
- FÖLSTER-HOLST R, BUCHNER M, PROKSCH E. [Diaper dermatitis]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*, 2011;62:699-708.
- FÖLSTER-HOLST R. Differential diagnoses of diaper dermatitis. *Pediatr Dermatol*, 2018;35:10-18.
- COUNTS J, WEISBROD A, YIN S. Common diaper ingredient questions: modern disposable diaper materials are safe and extensively tested. *Clin Pediatr*, 2017;56:23-27.
- PATRIZI A, NERI I, RICCI G *et al.* Advances in pharmacotherapeutic management of common skin diseases in neonates and infants. *Expert Opin Pharmacother*, 2017;18:717-725.
- TOLLESSON A, FRITZ A, STENLUND K. *Malassezia furfur* in infantile seborrheic dermatitis. *Pediatr Dermatol*, 1997;14:423-425.
- SCHACHNER L, LING NS, PRESS S. A statistical analysis of a pediatric dermatology clinic. *Pediatr Dermatol*, 1983;1:157-164.
- FOLEY P, ZUO Y, PLUNKETT A *et al.* The frequency of common skin conditions in preschool-aged children in Australia: seborrheic dermatitis and pityriasis capitis (cradle cap). *Arch Dermatol*, 2003;139:318-322.
- FÖLSTER-HOLST R, SUNDERKÖTTER C. [Scabies in childhood and adolescence]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*, 2016;67:1007-1020.
- OLSON D, EDMONSON MB. Outcomes in children treated for perineal group A beta-hemolytic streptococcal dermatitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30:933-936.
- TONG LX, SUN GS, TENG JMC. Pediatric lichen sclerosus: a review of the epidemiology and treatment options. *Pediatr Dermatol*, 2015;32:593-599.
- VAN GYSEL D. Infections and skin diseases mimicking diaper dermatitis. *Int J Dermatol*, 2016;55:10-13.
- PANZER R, KÜRY S, SCHMITT S *et al.* Identification of a novel mutation in the *SLC39A4* gene in a case of acrodermatitis enteropathica. *Acta Derm Venereol*, 2016;96:424-425.
- MOIN A, FARHOUDI A, MOIN M *et al.* Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency diseases in children. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2006;5:121-126.
- STEWART D, BENITZ W. Committee on fetus and newborn. Umbilical cord care in the newborn infant. *Pediatrics*, 2016;138. pii: e20162149.
- LAGIER L, MAZEREUEW-HAUTIER J, RAFFIN D *et al.* [Diaper dermatitis]. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:54-61.
- GALLUP E, PLOTT T, CICLOPIROX TS INVESTIGATORS. A multicenter, open-label study to assess the safety and efficacy of ciclopirox topical suspension 0.77% in the treatment of diaper dermatitis due to *Candida albicans*. *J Drugs Dermatol*, 2005;4:29-34.

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

Immunologie pour le praticien

Deux techniques phares pour la détection des anticorps circulants : Western Blot et ELISA



O. DEREURE

Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER.

La recherche d'anticorps circulants fait partie des examens complémentaires les plus utilisés en dermatologie dans des indications très variées, notamment dans les maladies infectieuses et auto-immunes. Deux techniques sont notamment très utilisées : le Western blot et l'ELISA.

Western blot

Le nom de cette technique, encore appelée immunotransfert, ne fait pas référence comme on pourrait le penser au point cardinal mais à un jeu de mots. En effet, elle a été mise au point par analogie avec la technique dite du Southern blot qui, elle, s'intéresse à la détection par une sonde moléculaire de la présence de fragment(s) d'ADN grâce à une hybridation spécifique sonde/fragment cible recherché, technique mise au point par E. Southern il y a plus de 40 ans et qui a contribué au développement exponentiel des techniques de biologie moléculaire.

Une technique très similaire s'est ensuite intéressée à la détection des ARN messagers dans les mêmes conditions et a été nommée Northern blot par jeu de mots. Finalement, la même méthode a été appliquée à la recherche de certaines protéines particulières ou d'anticorps circulants dirigés contre des protéines spécifiques et a reçu tout naturellement le nom de Western blot ou WB (à noter que le dernier point cardinal, l'Est, n'a pas été utilisé, ce qui n'était pas surprenant dans le contexte de guerre froide de l'époque...).

1. Principe

Cette technique est basée sur deux éléments principaux :

- d'une part, la séparation selon leur taille de protéines préalablement dénaturées et saturées électriquement par une électrophorèse sur gel de polyacrylamide ;
- d'autre part, le lien spécifique entre une protéine et l'anticorps dirigé contre cette protéine.

Les protéines d'un échantillon biologique (sang, tissu ou encore agent infectieux) sont extraites, soumises donc à migration sur le gel de polyacrylamide puis transférées depuis le gel sur une membrane (typiquement en nitrocellulose) mise en contact avec le gel (d'où l'autre nom de la technique, l'immunotransfert), où elles sont alors exposées à un anticorps spécifique de la protéine d'intérêt ou à l'inverse à du sérum qui contient peut-être un ou plusieurs anticorps dirigé(s) contre une ou plusieurs des protéines présentes dans

l'échantillon biologique initial (**fig. 1**). Ce transfert est indispensable car la réaction antigène protéique/anticorps ne peut se produire dans le gel, qui s'oppose à la pénétration des anticorps, trop volumineux, et donc au contact entre protéine et anticorps.

Il donne également son nom anglophone à la technique (*blot* signifie "buvardage" par assimilation de la membrane à une sorte de buvard qui "absorbe" les protéines présentes dans le gel de migration). La membrane est ensuite soumise à un ou plusieurs lavage(s) qui emportent les anticorps non fixés et ne permettent que la persistance des complexes protéines/anticorps spécifiques plus "solides". La présence de ces complexes est ensuite révélée par une dernière réaction, en général colorimétrique, qui utilise souvent un complexe anticorps secondaire anti-anticorps primaire (donc essentiellement un anticorps anti-Ig humaines dans le cas de la recherche d'anticorps circulants)/enzyme/substrat colorimétrique. Dans ce cas, la présence du complexe protéine/anticorps apparaît finalement comme une petite bande colorée à l'endroit même où se trouvait la protéine cible initiale sur la bande, dans une position qui ne dépend finalement que de la taille (et donc du poids moléculaire) de cette protéine (**fig. 2**).

2. Applications

Les applications de cette méthode relativement simple (pour qui sait la maîtriser...) sont multiples et ont permis des progrès majeurs dans la compréhension

■ Immunologie pour le praticien

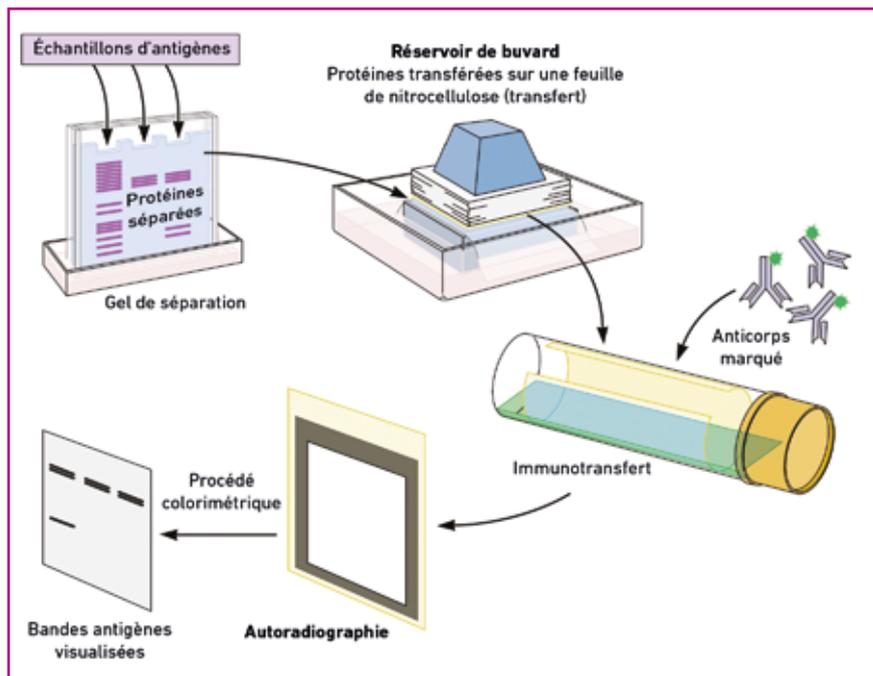


Fig. 1 : Principe du Western blot : séparation sur gel de polyacrylamide suivie de transfert sur membrane de cellulose, incubation avec le sérum à tester et révélation colorimétrique des complexes antigènes protéiques/ anticorps présents sur la membrane.



Fig. 2 : Résultat du Western blot : apparition de bandes colorées sur la membrane de cellulose, témoin de la présence dans le sérum à tester d'un anticorps dirigé contre une des protéines ayant migré. Sur le côté, échelle de poids moléculaire indiquant le poids (et donc la taille) de la protéine cible de l'anticorps repéré.

de certaines affections, notamment auto-immunes, mais également dans le diagnostic quotidien.

Deux types d'informations peuvent schématiquement être recueillis :

>>> Soit détecter **la présence d'une protéine** dans un tissu, évaluer sa taille par rapport à ce qui est attendu (ou détermination initiale de sa taille

s'il s'agit d'identifier une protéine non connue mais qui est la cible d'anticorps circulants identifiés en amont), sa concentration (par l'intensité de la bande colorée), les variations de cette concentration, etc. Cela peut être complémentaire avec d'autres techniques utilisant également des anticorps pour détecter les mêmes protéines mais cette fois au sein des cellules ou des tissus, après fixation (immunocytochimie et immunohistochimie) ; les applications sont surtout en recherche fondamentale ou translationnelle, par exemple déterminer de façon précise la taille des cibles des auto-anticorps des maladies auto-immunes (notamment bulleuses) ou des anticorps anti-agents infectieux, ou encore permettre l'étude des protéines cibles concernées dans diverses circonstances (par exemple, recherche d'isoformes et de leurs taux respectifs).

>>> Soit détecter **la présence d'un anticorps circulant** contre une cible protéique connue notamment par sa taille

et donc ses caractéristiques de migration et le tissu où elle est normalement présente (par exemple le derme ou l'épiderme), et qui fait partie des protéines mises à migrer dans le gel (par exemple, protéines extraites du derme, de l'épiderme ou des deux pour les maladies bulleuses auto-immunes, ou d'agents infectieux tels que le VIH, des bactéries comme *Borrelia*, etc). L'intérêt est alors souvent plutôt diagnostique ou de classification avec en particulier des taux de spécificité et de sensibilité souvent bien supérieurs à ceux d'une sérologie "basique" de première ligne pour les maladies infectieuses. Toutefois, la quantification du taux des anticorps circulants est difficile par cette méthode qui répond plutôt en absence/présence d'anticorps circulants.

■ ELISA

La technique ELISA pour *Enzyme Linked-ImmunoSorbent Assay* utilise également la détection de complexes spécifiques protéines cibles/anticorps anti-protéine pour détecter la présence d'anticorps circulants dirigés contre une protéine précise, là aussi dans les maladies auto-immunes et infectieuses essentiellement. Contrairement au WB qui ne nécessite pas forcément une connaissance très précise de la protéine cible de l'anticorps à rechercher (mais simplement de sa présence dans l'échantillon qui migre dans le gel initial), l'ELISA requiert une bonne connaissance et une purification de cette dernière, voire même un isolement de l'épitope cible surtout s'il y a des épitopes différents sur une même protéine selon l'affection sous-jacente (exemple des épitopes de la pemphigoïde bulleuse et de la pemphigoïde des muqueuses, qui sont situées sur deux zones différentes de la molécule BP180 ou collagène XVII).

Par ailleurs, l'ELISA permet une titration des anticorps circulants, ce que ne permet pas (ou très approximativement) le Western blot et donc un suivi des taux

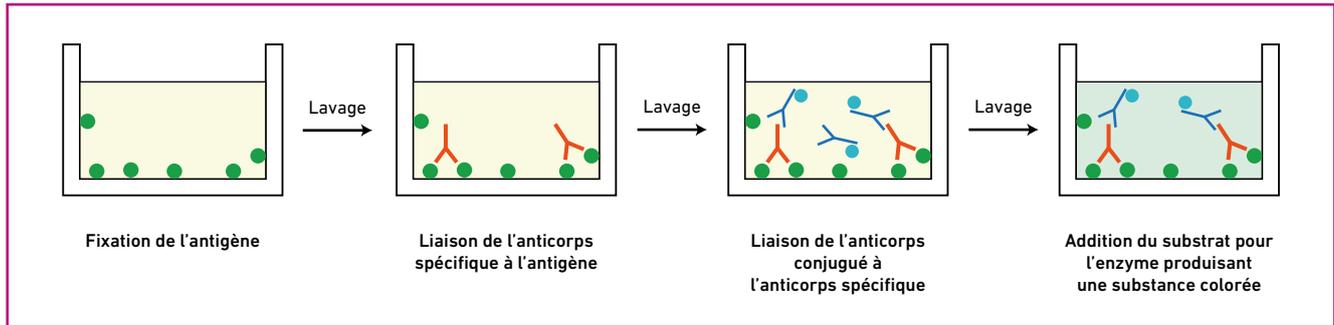


Fig. 3 : Principe de l'ELISA détectant la présence dans le sérum à tester de l'anticorps dirigé contre la protéine fixée sur les parois du puits ; titration possible de l'anticorps selon l'intensité de la réaction colorimétrique.

dans le temps, ce qui peut se révéler utile pour le monitoring de l'affection sous-jacente.

1. Principe

Plusieurs techniques sont regroupées sous ce terme mais dans la plus fréquente la protéine cible (ou l'épitope spécifique) est tout d'abord purifié(e) puis fixé(e) sur les parois d'un petit "puits" au sein d'une plaque (souvent 96 puits par plaque). Le sérum à tester est déposé dans le puits, ce qui permet la fixation sur les parois des anticorps spécifiques de la protéine grâce à la formation de complexes protéines/anticorps spécifiques (**fig. 3**). Les puits sont lavés, ce qui emporte les anticorps non fixés ou de façon non spécifique et, comme pour le Western blot, une dernière étape de révélation utilise

un complexe anticorps secondaire anti-anticorps primaire/enzyme/substrat colorimétrique. L'intensité de la coloration générée par cette dernière réaction est proportionnelle à la concentration des anticorps présents dans le milieu à tester et le résultat est rendu sous la forme d'un résultat en nombre d'unités/L calqué sur cette intensité.

2. Applications

Les applications sont à peu près les mêmes que pour le Western blot en termes de détection des auto-anticorps ou d'anticorps anti-agents infectieux circulants mais avec en plus une dimension quantitative qui permet un suivi des taux dans le temps. L'ELISA permet par ailleurs de distinguer différentes maladies auto-immunes partageant la

même protéine cible mais pas le même épitope. Les deux techniques sont en fait plutôt complémentaires avec souvent une sensibilité et une spécificité différentes en fonction de la question posée. Il est donc très fréquent de les associer, notamment au diagnostic, le suivi évolutif étant plutôt assuré par l'ELISA sauf quand le diagnostic initial est remis en cause, ce qui peut nécessiter de réitérer le Western blot. Il est alors souhaitable d'établir une sérothèque préthérapeutique afin de ne pas être gêné par un très faible taux d'anticorps circulants résiduels après le traitement, qui rend le Western blot très aléatoire.

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

I Peau et lasers

L'œil et le photon : la dermoscopie à l'aide du laseriste



H. CARTIER¹, T. FUSADE², B. PUSEL³

¹ Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

² Cabinet de Dermatologie, PARIS.

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

La très grande majorité des dermatologues pratiquent quotidiennement la dermoscopie, sûrement beaucoup moins en combinaison avec l'usage des lasers, compte tenu peut-être de la rareté des publications sur le sujet ou faute de savoir interpréter ce qui est pourtant bien visible.

La dermoscopie comme outil diagnostique avant laser

La dermoscopie devrait-elle être un préambule à tout acte laser ? La réponse est évidente pour confirmer la bénignité de la lésion que l'on souhaite détruire par laser ou au moins pour s'en assurer, comme dans le cas des lentigos solaires. La dermoscopie est tout aussi utile dans le cas des lésions vasculaires telles que l'érythrocouperose de la face ou du cou en permettant d'estimer la densité et le diamètre des vaisseaux ainsi que le résultat immédiat après les tirs laser. À ce titre, dans le registre vasculaire, pour démontrer l'efficacité des nouvelles générations de laser KTP 532 capables de provoquer

une photocoagulation dans les angiomes plans et tenter de détrôner ainsi le laser à colorant pulsé, une étude récente portant sur 57 sujets rapporte l'intérêt de l'usage du dermoscope couplé à un simple téléphone portable. Les auteurs ont analysé les différentes structures observables en fonction de la forme du réseau (point ou lac, intensité colorimétrique...) car la dermoscopie est un outil plus qualitatif que quantitatif [1]. Ils en concluent qu'en fonction de certaines caractéristiques dermoscopiques il est possible de prédire le résultat du traitement. Ainsi, les patients dont les scores indiquaient des "vaisseaux superficiels", des "lacs profonds" ou des "vaisseaux épais" présentaient un résultat significativement plus élevé que ceux qui n'avaient pas ces caractéristiques dermoscopiques, et inversement pour ceux qui avaient le "fond rouge vif" (*bright red background*), la "totalité du fond lumineux" (*bright background total*), les "cernes blancs" (*white circles*), les "yeux de paon" (*peacock eyes*) et l'érythème périfolliculaire. On ne peut que conseiller la lecture de cette article difficile à résumer en quelques lignes mais qui permet d'optimiser et d'estimer les résultats d'un laser vasculaire.

De même, qui pratique systématiquement la dermoscopie face à une rosacée ? Elle est pourtant source d'enseignements, permettant même de distinguer des pores complètement occlus par une cosmétologie pratiquée à outrance et qui ne fait qu'induire une peau encore plus irritable mais bien rouge. Le laser ne sera dans ce cas d'aucune aide, pas plus que les anti-acariens.

Encore un exemple parmi d'autres de l'utilité de la dermoscopie : le syndrome

de Gorlin. Cette affection autosomique rare est connue pour provoquer de nombreux carcinomes basocellulaires. Parce qu'ils sont en grand nombre, Harper *et al.* utilisent la dermoscopie, qui est un outil fiable et de diagnostic rapide permettant de les traiter efficacement par laser CO₂ [2].

La dermoscopie comme outil de paramétrage laser

Même si nous n'y sommes pas encore, gageons cependant qu'avec la digitalisation et la réalité augmentée (pour ne pas dire intelligence artificielle [IA]) il sera possible d'affiner les paramétrages. En effet, certains lasers utilisent déjà une fenêtre de visée en saphir qui nous sert à refroidir la peau, mais peut-être pourrait-elle servir à analyser la lésion en temps réel ? Ainsi, cette dermoscopie associée à une table de corrélation pré-paramétrée affinerait les fluences et le temps d'émission afin d'optimiser le résultat. Il existe déjà quelques appareils disponibles pour aider le médecin laseriste, mais il s'agit plus ici d'en déterminer le phototype afin d'éviter toute brûlure cutanée. Cette information peut sembler grossière et parcellaire mais elle n'est pas inutile pour ceux qui débutent.

La profondeur de certaines cicatrices (comme les pics à glace, les dépressions) est largement visualisable en dermoscopie. Celle-ci permet d'estimer la profondeur de certaines dépressions cicatricielles et se révèle d'une aide appréciable pour régler la profondeur nécessaire à atteindre avec un laser ablatif ou non ablatif. À ce jour, le laser est paramétré de façon empirique, en

fonction de l'expérience du praticien et de sa connaissance du laser. Ainsi, l'observation en dermoscopie des effets délétères à type d'empreintes pixelisées de certains lasers, notamment les CO₂ fractionnés, constitue également une source d'information comme le décrivent les auteurs sur près de 10 % des patients traités pour des cicatrices (notamment post-brûlure) [3]. La dermoscopie peut alors s'avérer utile en cas de pré-test pour éviter des effets secondaires qui ne seraient pas forcément visibles à l'œil nu.

Pour ce qui est de l'épilation laser, la trichoscopie permet de comptabiliser la densité pileuse ainsi que la charge mélanique ou le diamètre de chaque poil. Les paramètres actuels se font sur les abaques du laboratoire ou selon l'habitude du praticien "au jugé". Il est vrai que la peau nous autorise une amplitude de paramètres, source de discussions sur le forum laser du Groupe Laser. La dermoscopie, en relation avec de solides études diligentées par les industriels, permettrait certainement d'optimiser le paramétrage voire de réduire le nombre de séances. Dans quelques publications, la trichoscopie permet ainsi de valider l'efficacité des lasers bien plus que le degré de satisfaction du patient ou du praticien [4].

En utilisant un dermoscope, il est possible d'augmenter la fluence d'un laser Nd : Yag jusqu'à ce que l'on puisse démontrer la fusion du follicule pileux, qui est souvent non visible cliniquement comme le rapportent Ozog et Porto [5]. On peut dès lors rassurer les patients quant à l'efficacité du traitement en leur montrant des images dermoscopiques faisant clairement état d'une diminution séquentielle de la densité pileuse. Cela est particulièrement utile pour les patients à peau pigmentée, dont les ostiums folliculaires sont souvent hyperpigmentés, ce qui donne la fausse impression qu'un follicule reste même après un traitement.

Bien que le mélasme soit principalement un trouble pigmentaire, les patients

présentent souvent une composante vasculaire. Identifier et quantifier par dermoscopie la part vasculaire et pigmentaire peut aider à poser l'indication de laser vasculaire comme le KTP, la lumière pulsée ou le laser à colorant pulsé.

Dans le domaine vasculaire, il existe en effet un certain nombre de publications relatant l'intérêt de la dermoscopie, notamment dans le cas des angiomes plans. Ainsi, dans cette étude portant sur 60 angiomes plans [6], les auteurs les ont préalablement évalués en dermoscopie afin de les classer en 3 catégories : superficiel (vaisseaux pointillés et globulaires), profond (vaisseaux linéaires) ou mixte. Ils ont graduellement augmenté les fluences pour deux groupes selon leurs temps de tir de 0,5 et 1,5 ms. Le dermoscope leur a permis de détecter la fluence minimale induisant la disparition immédiate du vaisseau après laser pour poursuivre ensuite pendant les 5 séances de traitement suivantes. Cette approche a montré une efficacité et une innocuité semblables à celles de l'utilisation de la fluence minimale causant le purpura, dans le groupe 0,5 ms (les différences dans l'amélioration moyenne, le degré d'amélioration et les effets secondaires entre les deux groupes étaient statistiquement insignifiantes). Les auteurs ont pu constater que cette approche dans le groupe 1,5 ms exigeait une fluence moyenne significativement plus élevée pour obtenir une disparition immédiate du vaisseau par rapport au groupe purpura à 0,5 ms. Ce qui est normal mais alors dans quel intérêt ?

Il s'agit de la première étude comparant la disparition immédiate du vaisseau post-laser détectée par dermoscopie avec le purpura comme paramètre thérapeutique. La disparition du vaisseau immédiatement dans le groupe 1,5 ms était finalement comparable en termes d'efficacité et de sécurité par rapport au groupe purpura. Mais avec l'aide de la dermoscopie, les auteurs ont pu gagner du temps puisqu'il n'est pas nécessaire

d'attendre 1 ou 2 jours pour détecter le purpura le plus foncé : le traitement peut être mis en place immédiatement sans attendre de pré-test et il est donc mieux accepté sur le plan cosmétique, car plus le purpura est intense plus les suites sont longues (jusqu'à 2 semaines). Ils observent également moins d'effets secondaires tels que les pigmentations post-inflammatoires [6].

La dermoscopie comme outil de vérification post-laser

Quelques publications décrivent les modifications dermoscopiques et histologiques des nævus mélanocytaires après un traitement laser épilatoire. Les structures dites bleues et blanches (*blue and white structures*, BWS) sont une caractéristique bien décrite qui peut cependant faire peur au praticien. Zalaudek *et al.* [7] ont étudié 145 lésions pigmentaires avec des BWS et ont établi un algorithme pour la prise en charge de ces lésions en fonction de l'aire de la lésion occupée par ces structures. Il en ressort que leur présence ne doit pas inciter à les retirer car, dans cette étude, aucune ne présentait de transformation maligne à l'analyse histologique. La microscopie confocale affine encore plus le diagnostic en évitant l'ablation inutile mais évidemment cela ne peut pas encore se faire en pratique courante.

Un autre exemple décrit l'effet du laser Excimer sur des vitiligos, associé à une surveillance du degré de leucotrichie à l'aide de la dermoscopie. Comme on le sait, le réservoir de mélanocytes dans les follicules pileux est important dans le processus de repigmentation. La dermoscopie numérisée permet de détecter les poils invisibles à l'œil nu, même s'il n'est pas certain que la leucotrichie soit un élément prédictif de repigmentation de vitiligo. Néanmoins, les auteurs confirment que la présence de leucotrichie chez les patients atteints de vitiligo avant le traitement au laser Excimer constitue un meilleur moyen de prédire

I Peau et lasers

la réponse au traitement en pratique clinique [8].

Les lasers vasculaires sont souvent utilisés pour traiter l'érythème, les télangiectasies et les angiomes plans. Traiter les lésions plus importantes peut être possible en l'absence de dermoscopie, mais cela devient plus difficile avec des lésions subtiles ou généralisées ou encore chez les patients à peau pigmentée. Dans ces cas, un dermoscope peut être utilisé pour démontrer les changements pré- et post-traitement des vaisseaux sanguins et ajuster les paramètres du laser en conséquence [5].

Conclusion

S'aider d'un dermoscope en préambule d'un tir laser devrait être un prérequis. Tout le monde n'est pas formé à son usage. L'aide au diagnostic avec l'intelligence artificielle pourra y contribuer. Il n'est pas si facile de savoir ce qu'il faut observer après un tir laser et si dans certains domaines, comme le vasculaire, la dermoscopie permet déjà d'estimer

un effet immédiat des photons sur les vaisseaux superficiels. Lorsque nous avons commencé la dermoscopie, nous ne savions pas non plus ce qu'il fallait interpréter. Mais, en l'espace de 10 ans, la dermoscopie a su trouver un langage commun à tous les dermatologues et ça marche, alors pourquoi pas dans le domaine du laser ?

BIBLIOGRAPHIE

1. KWIEK B, ROZALSKI M, SIECZYCH J *et al.* Predictive value of dermoscopy for the treatment of port-wine stains with large spot 532 nm laser. *Lasers Surg Med*, 2019;51:569-583.
2. SORENSEN A, WOLTER S, PATEL N *et al.* Dermoscopy for Identification of Basal Cell Carcinomas in Basal Cell Nevus Syndrome During Carbon Dioxide Laser Surgery. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:109-111.
3. ESMAT SM, ABDEL-HALIM MRE, GAWDAT HI *et al.* Persistent Pixel Stamping Marks: a novel complication of fractional CO₂ laser in scar treatment. *Lasers Med Sci*, 2019;34:1125-1135.
4. MOHAMED EE, AHMED AM, TAWFIK KM *et al.* Trichoscopic changes in hair

- during treatment of hirsutism with 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *J Cosmet Dermatol*, 2016;15:31-35.
5. PORTO DA, OZOG DM. The utility of dermoscopy in directing laser therapy. *Lasers Surg Med*, 2016;48:93-94.
 6. ABDUL LATIF AA, ABDEL-HAMEED AKS, SALAMA OAAM. Immediate post-irradiation dermoscopic vascular changes versus purpura as a therapeutic endpoint in pulsed-dye laser treatment of port wine stains. *Dermatol Ther*, 2019:e13094.
 7. ZALAUDEK I, ARGENZIANO G, FERRARA G *et al.* Clinically equivocal melanocytic skin lesions with features of regression: a dermoscopic-pathological study. *Br J Dermatol*, 2004;150:64-71.
 8. KIM MS, CHO EB, PARK EJ *et al.* Effect of excimer laser treatment on vitiliginous areas with leukotrichia after confirmation by dermoscopy. *Int J Dermatol*, 2016;55:886-892.

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

Crème ultra-réparatrice** ANTI-MARQUES

- MARQUES RÉSIDUELLES
- POST-ACTES DERMATOLOGIQUES SUPERFICIELS

*Brevet déposé **des couches superficielles de la peau

A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

MIEUX DANS SA PEAU, MÊME FRAGILE



EPIHELIALE A.H. DUO



ABONNEZ-VOUS
et recevez la revue
chez vous

FEUILLETER LA REVUE >



Cannabis et peau

D. Tennstedt, J. Dubois

REVUES GÉNÉRALES

REVUES GÉNÉRALES



Particularités de la maladie de Behçet de l'enfant



La porphyrie cutanée tardive : un diagnostic fondé sur deux critères rationnels



Sévérité de la dermatite atopique : influence de l'environnement et évolution sous Topicrem® DA-Baume Émollent



CAS CLINIQUE

25 NOVEMBRE 2019

La porphyrie cutanée tardive : un diagnostic fondé sur deux critères rationnels

En février, monsieur G., âgé de 53 ans, paysagiste, consulte, adressé par son hépatologue pour un avis spécialisé concernant ses lésions des mains et des avant-bras (fig.1). L'examen attentif constate des érosions arrondies post-bulleuses d'âges différents touchant les faces dorsales des mains (fig.2 à 4) ainsi que des lésions de fragilité cutanée et cicatricielles hypochromes des avant-bras (fig.5 et 6). Il était suivi par un hépatologue pour une hépatite cytotoxique chronique (SGOT 147 UI/L, SGPT 144 UI/L) avec gamma GT élevée (273 UI/mL) dont l'étiologie restait indéterminée et une augmentation majeure de la ferritine sérique (plus de 1400 ng/mL). Une recherche du gène de l'hémochromatose (gène HFE) était négative. Les



ÉTUDE CLINIQUE

18 NOVEMBRE 2019

Sévérité de la dermatite atopique : influence de l'environnement et évolution sous Topicrem® DA-Baume Émollent

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans la physiopathologie de la dermatite atopique (DA), dans la survenue des poussées mais aussi dans sa sévérité. En identifiant 2 groupes de sévérité différente par technique des clusters, cette étude observationnelle prospective confirme l'influence des facteurs d'environnement extérieurs et domestiques sur la sévérité de la DA. Elle montre aussi que Topicrem® DA-Baume Émollent est capable d'améliorer les symptômes et le retentissement de la DA sur la qualité de vie, indépendamment de sa sévérité initiale.

vous invitent à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ** la **WEBCONFÉRENCE INTERACTIVE**

Acné et contraception orale : regards croisés

Accédez au différé

La présentation est précédée d'un quiz de 10 questions à choix multiples.

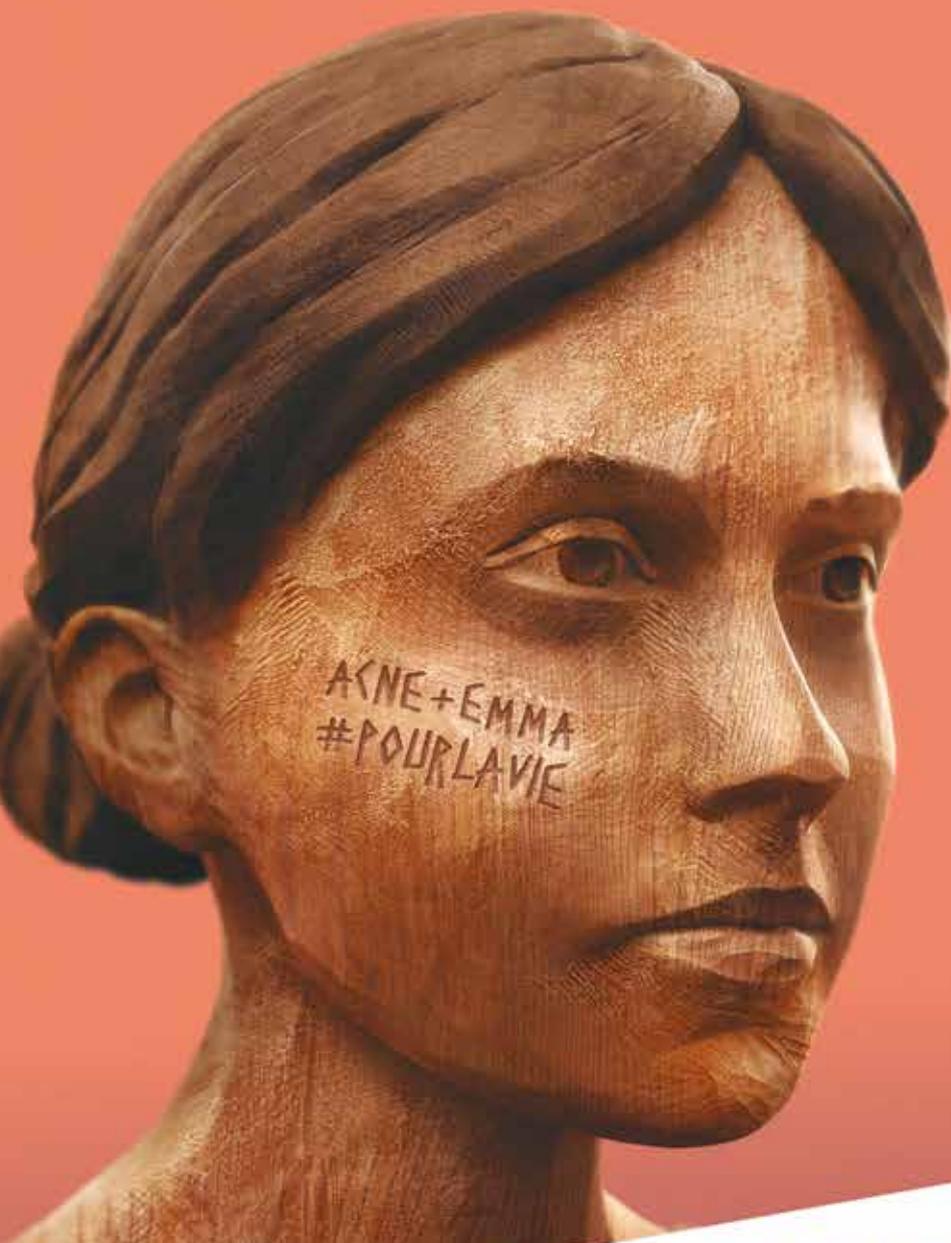
Recommandé par



avec l'association des dermatologues de la région Île-de-France



LES 14ES JIRD



L'ACNÉ PEUT MARQUER À VIE

EPIDUO® 0,3% / 2,5%, gel
adapalène / peroxyde de benzoyle



Nouvelle donnée de sécurité concernant l'adapalène : Les rétinoïdes topiques sont contre-indiqués, par mesure de précaution, chez les femmes enceintes et chez celles qui envisagent une grossesse (Lettre aux professionnels de santé, Décembre 2018).

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

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

L'utilisation d'EPIDUO 0,3% / 2,5% gel n'est pas recommandée chez les patients atteints d'acné nodulaire sévère ou d'acné nodulocystique en raison du risque de réponse thérapeutique insuffisante.^[1]

La combinaison peroxyde de benzoyle + rétinoïde local est recommandée pour le traitement des acnés légères (grade 2), moyennes (grade 3) associée ou non à une cycline per os, et sévères (grade 4) en association avec une cycline per os.^[1]

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