

réalités

n° 297

Thérapeutiques en **DERMATO-VÉNÉROLOGIE**

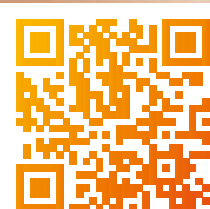
Fiche de dermoscopie n° 17

Prise en charge de la dermatite atopique de l'adolescent

Prise en charge concertée du rhumatisme psoriasique au sein d'une consultation mixte rhumatologie-dermatologie

Inhibiteurs de JAK en dermatologie

Psoriasis et grossesse : paroles de patientes





olumiant[®]

(baricitinib) comprimés

NOUVEAU

1^{ER} INHIBITEUR DE JAK ORAL*

DANS LA DERMATITE ATOPIQUE
MODÉRÉE À SÉVÈRE
CHEZ L'ADULTE

Pour vos patients, **1^{er} inhibiteur de JAK oral** disponible dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère, en une prise par jour.

Olumiant[®] inhibe de façon sélective et réversible les Janus Kinases JAK1 et JAK2, deux enzymes impliquées dans le mécanisme de la dermatite atopique.⁽¹⁾

OLUMIANT[®] est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.⁽¹⁾

Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit OLUMIANT[®] disponible sur la base de données publique du médicament : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit OLUMIANT[®].

* Décision d'AMM européenne en date du 19/10/2020.

LILLY France S.A.S.

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

Information médicale et pharmacovigilance:

n°vert 0 800 003 636 ou: 01 55 49 32 51

Lilly



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

Jeudi 14 et vendredi 15 octobre 2021

Le Dock Pullman – Paris-Aubervilliers

Jeudi 14 octobre 2021

**Épigénétique et génétique :
une nouvelle approche en dermatologie**

Pr Smaïl Hadj-Rabia

Dermatoses infantiles systémiques

Dr Maryam Piram

Vendredi 15 octobre 2021

La main en dermatologie

Prs Camille Francès et Philippe Berbis



abbvie

LIBÉREZ VOS PATIENTS

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

Place dans la stratégie thérapeutique et indication remboursable² :

Traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

Médicaments d'exception : prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique.



Pour une information complète sur SKYRIZI™, consultez la base de données publique des médicaments à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php?page=1&choixRecherche=medicament&txtCaracteres=SKYRIZI> ou en flashant ce QR code.

*Maintenant
disponible*

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

Remboursé par la Sécurité Sociale à 65% selon la procédure des médicaments d'exception conformément aux indications mentionnées dans la FIT. Agréé aux collectivités.

▼ 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™.
2. Avis de la Commission de la transparence SKYRIZI™ du 06/11/2019 – HAS.


Skyrizi™
(risankizumab)

réalités

Thérapeutiques en
DERMATO-VÉNÉROLOGIE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT 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 : 1^{er} trimestre 2021

Sommaire

Janvier 2021

Cahier 1

n° 297



FICHE PRATIQUE

- 6** Fiche de dermoscopie n° 17
L. Thomas

REVUES GÉNÉRALES

- 23** Prise en charge de la dermatite atopique de l'adolescent
E. Mahé
- 30** Prise en charge concertée du rhumatisme psoriasique au sein d'une consultation mixte rhumatologie-dermatologie
G. Chaby, I. Desailly-Henry
- 36** Inhibiteurs de JAK en dermatologie (en dehors de la DA)
A.-C. Fougereousse
- 40** Psoriasis et grossesse : paroles de patientes
R. Aubert

CONGRÈS

- 45** Quoi de neuf sur les toxicités cutanées des traitements oncologiques ?
Recommandations de bonnes pratiques
Compte rendu rédigé par C. Velter

- 50** Dermatite atopique, avancées (à) venir : la dermatite atopique à l'ère des nouveaux traitements systémiques
Compte rendu rédigé par P. Boghen

- 55** Contrôler le psoriasis en plaques : une réalité en 2020 ?
Compte rendu rédigé par E. Brenaut

Un cahier 2, "Dermatite atopique : l'engagement des patients dans leur traitement", est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 35.

Image de couverture : ©BLACKDAY/shutterstock.

Fiche pratique

Fiche de dermoscopie n° 17

Cas clinique

Il s'agit d'un homme de 51 ans, de phototype IIIa avec une aptitude moyenne au bronzage. Il n'a jamais vécu outre-mer, n'a jamais fait d'UV artificiels, son activité professionnelle est à 100 % intérieure et ses loisirs ensoleillés sont modérés. Il a été traité il y a 9 ans pour un mélanome du dos de type SSM, niveau III et 0,9 mm d'épaisseur micrométrique (N.B. : à cette époque, le *staging* ganglionnaire par la biopsie du ganglion sentinelle n'était pas proposé pour ces épaisseurs micrométriques). Le bilan d'imagerie initial était négatif. L'anamnèse familiale retrouvait un antécédent de mélanome cutané invasif chez une sœur (survenu à l'âge de 39 ans) et de deux mélanomes invasifs chez son père (survenus à l'âge de 44 et 53 ans).

Du fait de ces quatre mélanomes chez trois apparentés au 1^{er} degré, une recherche de prédisposition génétique a été réalisée chez ce patient après recueil de son consentement éclairé écrit. La recherche de mutation a mis en évidence une mutation hétérozygote du gène *CDKN2A/P16* (c.458-105A > G), confirmée par un second test.

L'enquête familiale a retrouvé la même mutation chez le père et la sœur mais également chez un frère et deux cousins germains paternels jusqu'ici indemnes de tout événement cancérologique. Tous les porteurs identifiés de la mutation (les enfants mineurs n'ont pas été testés conformément aux recommandations de la Société française de génétique et de la Société française de dermatologie de 2015) font désormais l'objet d'une surveillance semestrielle conformément à ces mêmes recommandations.

Le patient *propositus* présenté ici fait, bien sûr, lui aussi l'objet d'une surveillance clinique et dermoscopique semestrielle. Cette surveillance reposait initialement sur la dermoscopie numérique des lésions cutanées les plus notables, mais désormais, et depuis 1 an, elle est faite par photographie corporelle totale haute définition en lumière polarisée (PL-TBP pour *Polarized-light total body photography*).

Il est revu alors qu'il est en rémission clinique complète de son mélanome après 9 ans.

Les photographies de la face antérieure du tronc il y a 6 mois (M0) et le jour de

l'examen (M6) sont présentées sur les **figures 1 et 2**.

Sur la première ligne de la **figure 3** est représentée une zone cutanée où l'appareil de PL-TBP représente, cerclées de blanc, les lésions cutanées inchangées selon son algorithme d'analyse et, cerclées de jaunes, celles qui se sont, d'une manière ou d'une autre, modifiées selon le même algorithme entre M0 et M6.

Sur la seconde ligne de la **figure 3** est présenté un agrandissement d'une lésion considérée comme modifiée entre M0 et M6.

Sur la **figure 4**, une photographie dermoscopique de la même lésion est présentée à M6 mais, compte tenu du mode de surveillance par PL-TBP adopté chez ce patient, il n'y a naturellement pas de référence photodermoscopique à M0 disponible pour comparaison.

Le patient ne signale aucun signe fonctionnel. Ni son entourage ni lui-même n'ont remarqué de changement de cette lésion située dans une zone pourtant parfaitement auto-examinable chez un patient pleinement informé de son



Fig. 1.



Fig. 2.

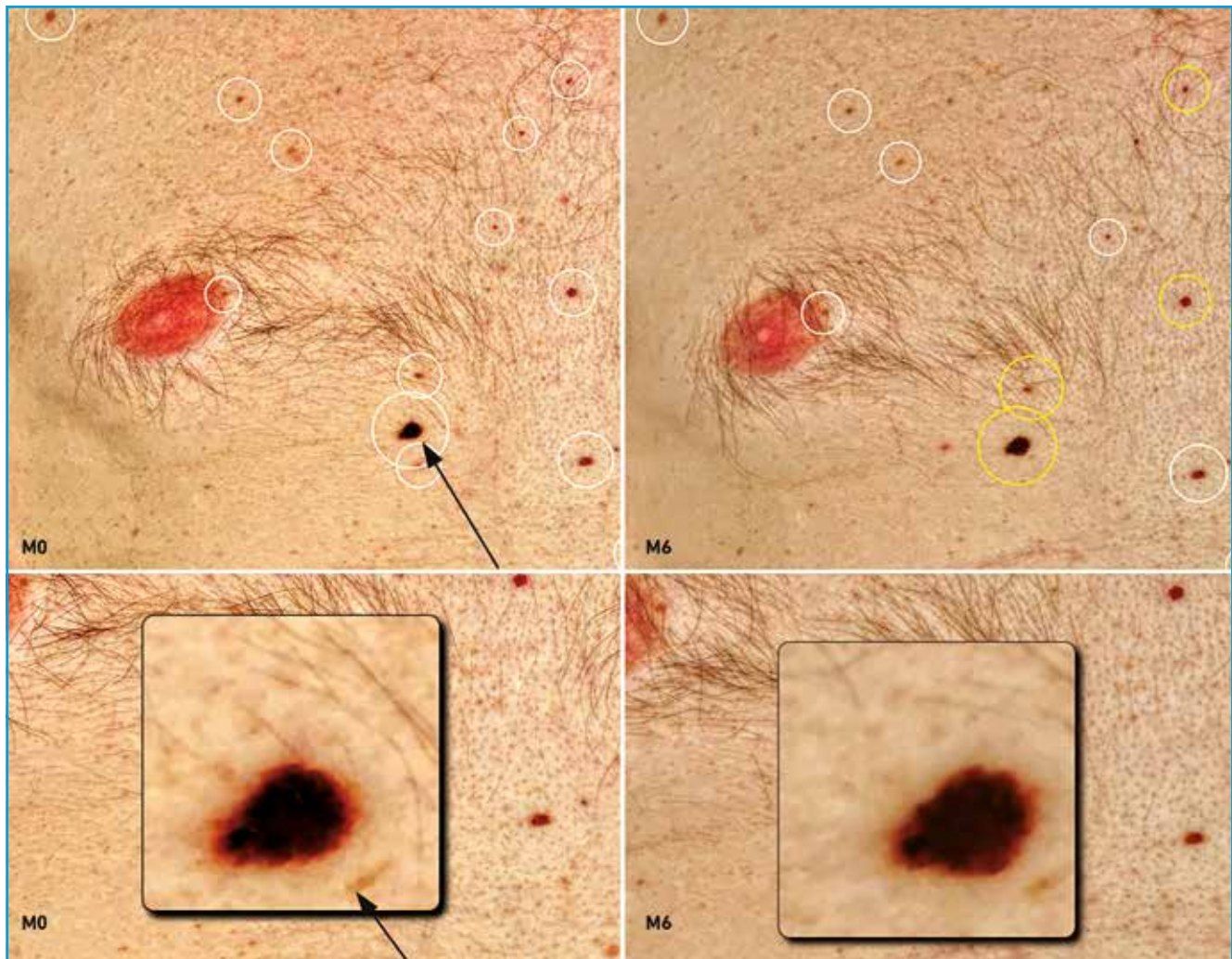


Fig. 3.



Fig. 4.

surrisque de mélanome et pratiquant donc régulièrement l'auto-examen de sa peau. L'examen du reste de la peau de ce patient retrouve, sur le tronc et sur une cuisse, six autres lésions très similaires, tant cliniquement que dermoscopiquement, à celle présentée sur les **figures 3 et 4**. Toutefois ni l'algorithme, ni l'examen attentif des images agrandies de ces six autres lésions ne notent de changement significatif de leur structure.

Quel est votre diagnostic ?

Quelle est votre proposition de prise en charge ?

Fiche pratique

Solution

1. Quel est votre diagnostic ? (fig. 5)

La situation clinique présentée ici est celle d'un patient à haut risque génétique de mélanome et, dans le cas particulier, de second mélanome. La lésion sur laquelle porte notre analyse ne peut pas être considérée comme un "vilain petit canard" clinique ou dermoscopique, car le reste de l'examen retrouve cinq autres lésions similaires sur le tronc et une sixième sur une cuisse. L'examen dermoscopique à M6 (fig. 5, **cartouche 1^{re} ligne à M6**) retrouve une lésion tri-composée (réseau + homogène + globules), bichrome, avec un désordre architectural modéré. Cet examen est compatible avec un mélanome mais aussi avec un nævus dysplasique/atypique. Toutefois, la présence d'autres lésions dermoscopiquement comparables pourrait parfaitement permettre une attitude attentiste de surveillance, surtout chez un patient un peu lassé d'exérèses chirurgicales multiples préalables pour des faux positifs de l'examen dermoscopique.

L'analyse automatisée (fig. 5, **1^{re} ligne**) de la photographie corporelle totale en haute définition et lumière polarisée (PL-TBP) met en évidence un change-

ment entre M0 et M6. Il ne s'agit pas d'un changement sans signification comme celui des angiomes rubis visibles sur la même zone cutanée et soulignés en jaune.

De même, il ne s'agit pas d'un artéfact lié à un poil comme on l'observe sur la lésion située immédiatement au-dessus et également signalée en jaune par l'algorithme.

L'examen à fort grossissement (fig. 5, **2^e ligne**) objective un changement significatif de structure.

2. Quelle est votre proposition de prise en charge ?

À M6, la décision de proposer une exérèse de cette lésion est impérative compte tenu des caractéristiques évolutives de la lésion, en particulier dans un tel contexte de patient à haut risque de mélanome.

3. Solution

L'examen histologique révélera un mélanome de type inclassable proche d'un SMM, associé à un nævus préexistant de niveau II de Clark et Mihm et de 0,25 mm d'épaisseur, non ulcéré, avec un index mitotique de 0/mm² (méthode du *hot spot*).

Le patient subira par la suite une reprise élargie à 1 cm, puis poursuivra sa surveillance semestrielle clinique et en PL-TBP. Il est aujourd'hui en rémission complète 18 mois après ce second événement et n'a pas, à ce jour, développé de nouveau mélanome.

Commentaires

Ce patient présente un risque élevé de mélanome compte tenu de sa prédisposition génétique et des multiples antécédents familiaux de mélanome. Il ne présente toutefois pas un très grand nombre de nævus pigmentaires. Sa surveillance peut reposer sur un examen dermoscopique attentif de chaque lésion à chaque examen semestriel comme recommandé par le texte commun des sociétés françaises de génétique et de dermatologie de 2015. Toutefois, cette prise en compte des critères exclusivement statistiques de chaque lésion peut entraîner un risque d'excès thérapeutiques (exérèse de trop nombreuses lésions atypiques, mais histologiquement bénignes) ou de retard diagnostique (attente de l'apparition de caractéristiques dermoscopiques tranchées en faveur d'un mélanome, souvent alors plus avancé au moment de l'exérèse).

Cette surveillance peut aussi inclure, comme nous l'avons fait au début de sa prise en charge, un enregistrement dermoscopique numérique du plus grand nombre possible de lésions pigmentées. Cependant, cette approche est d'autant plus chronophage que le nombre de lésions pigmentées est grand et, surtout, n'enregistrant que les lésions, elle peut conduire à méconnaître l'apparition d'une nouvelle lésion en zone antérieurement indemne. C'est la raison pour laquelle, avec le progrès technologique constitué par la possibilité d'imager la quasi-totalité de la peau en lumière polarisée et en haute définition, nous préférons désormais la PL-TBP chez ce type de patient. D'ailleurs, la lésion illustrant ce cas clinique n'était pas présente sur les premières images de situation

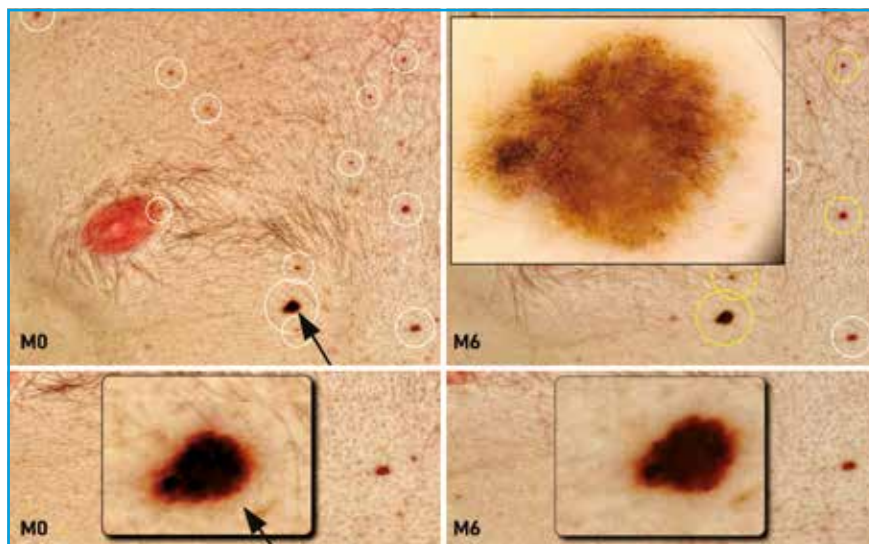


Fig. 5.

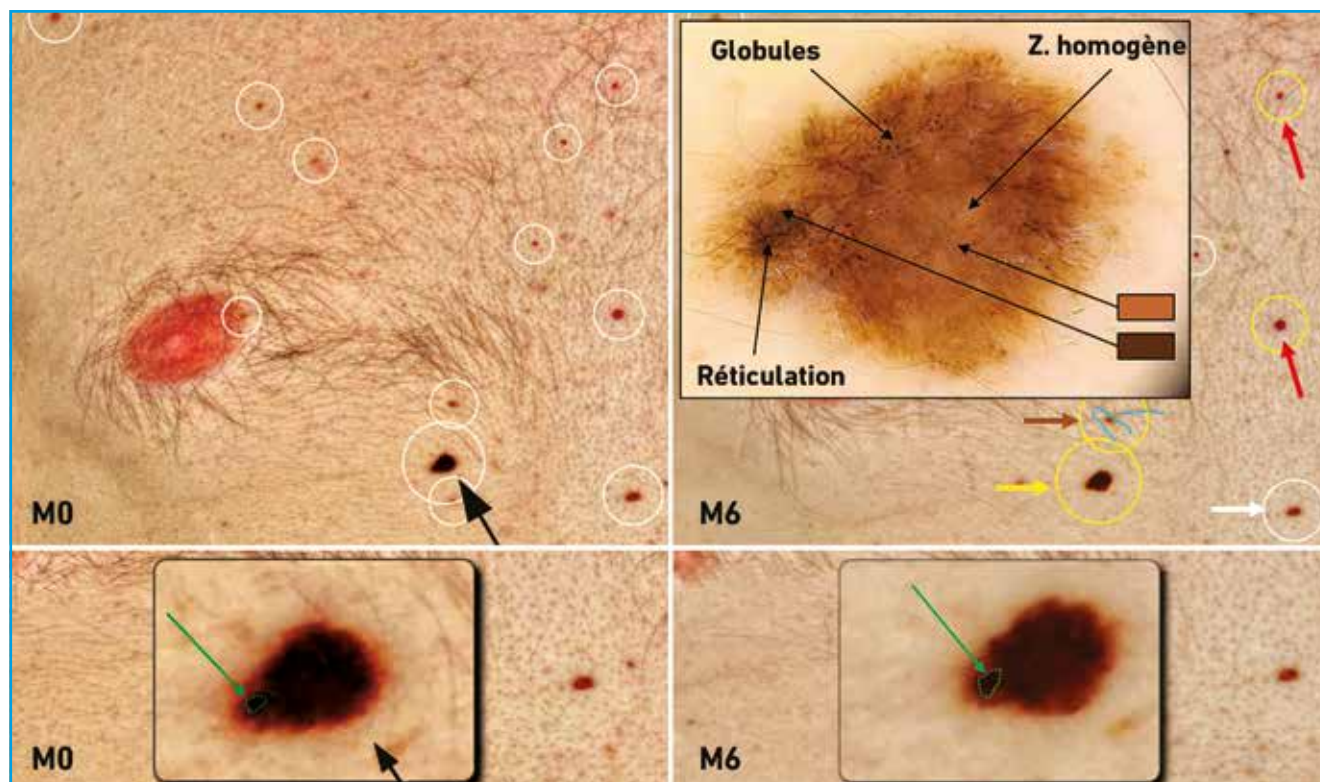


Fig. 6.

enregistrées chez ce patient au moment de son inclusion dans le programme de dépistage semestriel et elle n'avait pas antérieurement fait l'objet d'un enregistrement en dermoscopie numérique.

On l'a vu (fig. 6, cartouche 1^{re} ligne à M6), la dermoscopie au moment de l'exérèse retrouve une lésion tricomposée (réseau + homogène + globules), bichrome (brun clair et brun foncé), avec un désordre architectural modéré (globules et zone hyperpigmentée de répartitions asymétriques). Cette image est donc "douteuse" mais pas caractéristique d'un mélanome. En outre, elle ne constitue pas chez ce patient un "vilain petit canard" dermoscopique. Ce sont donc les critères évolutifs pré-repérés par l'algorithme de l'appareil (lésions entourées automatiquement par un cercle jaune alors que les lésions inchangées sont cerclées de blanc sur la figure 5) qui vont emporter la décision finale d'exérèse. Toutefois, l'opérateur

doit d'abord éliminer les images faussement évolutives ou non significatives signées par l'algorithme :

- les angiomes rubis (*cherry hemangiomas*) sont facilement repérés (fig. 6, 1^{re} ligne, flèches rouges) ;
- les artéfacts liés à la pilosité sont également facilement repérés (fig. 6, 1^{re} ligne, flèche brune où les poils sont surlignés en gris-bleu : à comparer avec la figure 5).

Il pourrait y avoir des artéfacts supplémentaires non présentés ici mais à bien connaître :

- lésions cutanées inflammatoires et/ou traumatiques (folliculites, piqûres d'insectes, exulcérations ou ecchymoses, etc.) que l'algorithme désignera souvent comme de nouvelles lésions ;
- changement de forme d'une lésion du fait d'un angle de prise de vue un peu différent d'un enregistrement à l'autre. On observe alors un effet d'anamorphose simple (application à chaque point de

l'image d'un vecteur de déplacement constant sur tous les points de la lésion), en général assez facilement reconnaissable avec l'expérience.

Dans le cas de la lésion présentée ici, on note toutefois que le changement à M6 affecte la structure même de la répartition pigmentaire : une tache hyperpigmentée brun sombre s'est clairement agrandie (fig. 6, 2^e ligne, flèche verte, contours soulignés en vert pointillé : à comparer avec la figure 5). Le contexte de patient à haut risque, le caractère dermoscopiquement douteux de la lésion repéré par l'algorithme de l'appareil et le caractère significatif du changement structurel observé sur les images agrandies de PL-TBP (alors même que les autres lésions dermoscopiquement semblables du patient n'ont pas subi un tel changement) justifient le geste chirurgical qui va conduire à diagnostiquer, à un stade très précoce, le second mélanome de ce patient.

Fiche pratique

La surveillance numérique photographique-dermoscopique d'un patient à haut risque de mélanome

L. THOMAS

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

Contexte

La dermoscopie statique reflète l'anatomie, les propriétés optiques de la peau et des chromophores qui y sont inclus au moment précis de l'examen, comme nous l'avons vu dans les quinze premières fiches de cette série. Toutefois, certaines caractéristiques dermoscopiques ne sont pas suffisamment marquées pour conduire à un diagnostic non équivoque et à une prise en charge indiscutable.

Une pratique chirurgicale trop systématique peut être jugée délétère dans certaines topographies et être mal vécue par les patients présentant une mutation génétique prédisposant au mélanome ou chez les porteurs de naevomatose pigmentaire profuse sans ou, bien plus souvent, avec naevus cliniquement atypiques chez lesquels de nombreuses excrèses ont été réalisées jusqu'alors sans diagnostic positif de malignité et qui deviennent rapidement réticents à subir de nouvelles excisions, voire à continuer à se soumettre à une surveillance alors même que leur génotype, leur phénotype naevique et parfois même leurs antécédents personnels et familiaux constituent un facteur de risque indéniable.

Comme on l'a vu dans la fiche précédente (n° 16), puisque les cancers sont

des maladies évolutives, la prise en compte de critères dynamiques peut ajouter significativement à la légitimité d'un geste chirurgical par la mise en évidence de changements dans la présentation clinique, mais surtout dermoscopique, d'une lésion initialement douteuse mais pour laquelle le diagnostic de mélanome ne peut être fait sans réserve. Devant une lésion pigmentée douteuse unique mais plane, chez un patient dont on est sûr qu'il se présentera à la (aux) prochaine(s) évaluation(s), on décide ainsi de se donner une seconde chance de faire le diagnostic de malignité, devant des critères cette fois évolutifs à M2-3 puis à M12 d'une lésion qui n'aurait initialement pas présenté suffisamment de symptômes pour convaincre de sa nature lors du premier examen. On se donne également surtout la possibilité de ne pas retirer une lésion modérément suspecte s'il s'avérait par la suite qu'elle n'est pas évolutive. Cette approche ne nécessite pas obligatoirement d'appareillages dédiés, même s'ils facilitent la prise d'images séquentielles et leur comparaison évolutive, comme on l'a vu dans la fiche précédente.

La situation abordée dans cette seconde fiche dédiée à la dermoscopie digitale est différente car il ne s'agit pas de surveiller une ou quelques (maximum 3 ou 4) lésions douteuses, mais toute la surface corporelle d'un patient qui présente un surrisque de mélanome soit du fait d'une prédisposition génétique identifiée, soit du fait d'antécédents personnels (ou parfois familiaux significatifs) de mélanomes multiples sans altération

génétique dépistée dans l'état actuel de nos connaissances, soit enfin du fait d'une naevomatose pigmentaire tellement profuse (+ de 150 avec ou sans lésions cliniquement atypiques) que la surveillance clinique et dermoscopique simple constitue à la fois un risque de retard diagnostique de mélanome et un risque de surtraitement chirurgical d'un grand nombre de lésions "innocentes", sources de cicatrices inutiles mais aussi de démotivation du patient vis-à-vis de sa prise en charge. Chez ces patients, on peut observer :

- soit la révélation (bien plus souvent que l'apparition au sein d'un naevus bénin) d'un mélanome dans une topographie où l'on connaissait la présence d'une lésion pigmentée jusqu'alors considérée comme non significative ;
- soit l'apparition *ex nihilo* d'une nouvelle lésion pigmentée dont il faudra déterminer si elle est bénigne, suspecte ou maligne.

La première de ces deux situations est classiquement gérée par la dermoscopie digitale, la seconde par la photographie corporelle dite "totale". Toutefois, l'apparition de systèmes de photographie corporelle totale en haute définition et en lumière polarisée (PL-TBP), parfois abusivement dénommés (en tout cas dans l'état actuel des solutions technologiques disponibles à ce jour) outils de "dermoscopie corporelle totale", permet de prendre en charge simultanément ces deux situations distinctes. On dégrade ainsi un peu la qualité d'imagerie de chaque lésion individuelle, mais on conserve toutefois suffisamment de

L'OUTIL IDÉAL POUR LA SURVEILLANCE « CORPS ENTIER » DE VOS PATIENTS

➤ Photographie corporelle totale haute définition en lumière polarisée

- Optique/flash cross-polarisés à 90°
- 4 appareils à photos de 24mp (50mp en option)
- Fond standardisé, tapis et poster d'aide au repositionnement
- Compatible avec le vidéo dermoscope c-cube 2

➤ Maîtriser les évolutions Avant / Après



Affichage côte à côte et par transparence des différents plans pour **décélérer** l'évolution des lésions ou **identifier** les nouvelles.

Prise de vue **automatique et sans réglage** avec cadrages standardisés pour des comparaisons ultérieures précises.



Dermoscope C-Cube 2 ultra haute définition pour des observations dermoscopiques fines des plus petites lésions.



BODY MAPPER E4

➤ Gagner du temps à l'acquisition

Pourquoi 4 appareils fixes ?

- Acquisition **4 fois plus rapide** que tous les autres systèmes du marché !
- Supprime les problématiques de mouvements du patient en réalisant **4 acquisitions simultanées** par plan.

CONTACTEZ-NOUS

Fiche pratique

définition pour que les changements restent détectables par un algorithme automatique et par l'observateur, tout en étendant la surveillance à l'ensemble des lésions et non pas à un nombre forcément réduit d'entre elles.

Les patients à haut risque de mélanome

Compte tenu de la raréfaction de l'offre de soins en dermatologie dans la plupart des pays occidentaux et de l'absence de bénéfice démontré de la surveillance dermatologique de la totalité de la population adulte, il n'est pas question d'offrir une surveillance technologique "corps entier" à une population non sélectionnée.

Trois situations seulement justifient l'usage de ces méthodes qui ne peuvent et ne doivent pas être étendues dans l'intention de "rassurer tous les patients", encore moins de "rassurer tous les praticiens":

>>> Les patients chez lesquels a été dépistée, du fait de leur histoire personnelle et/ou familiale, une mutation génétique prédisposant de manière significative au mélanome: *CDKN2A/P16* ou *P14*, *CDK4*, *BAP-1*, *MITF*, *TERT*, *TERF2IP*, *POT1*, *ACD* et cette liste est susceptible de s'allonger au fur et à mesure de l'acquisition de nouvelles connaissances. La présence de variant(s) (en particulier "de type RHC") de *MC1R* peut également être considérée comme un facteur de risque significatif mais cette détection ne déclenche pas, dans l'état actuel de nos pratiques, la réalisation d'une enquête génétique familiale. Pour les mutations dites majeures (*CDKN2A* et *CDK4*), la surveillance sera semestrielle "à vie" selon les recommandations conjointes de la Société française de génétique et de la Société française de dermatologie de 2015, que le patient ait eu ou non un antécédent personnel de mélanome.

Dans les autres cas ainsi que dans l'albinisme, le rythme de surveillance ne

fait pas l'objet d'un consensus mais il nous semble raisonnable de proposer une surveillance à M2-3 puis M12, puis annuelle, sauf bien sûr dans les 3 ans (aux stades I et II) qui suivent le traitement d'un mélanome où la surveillance sera trimestrielle ou semestrielle en fonction de l'index micrométrique. Le cas particulier des troubles pigmentaires du *Xeroderma pigmentosum* rend très difficile l'approche par photographie corporelle totale ou par dermoscopie numérique, même si elle est pratiquée dans certains cas sans qu'on puisse affirmer que la technologie joue un rôle crucial dans la prise de décision chirurgicale chez ces patients.

>>> Les patients ayant eu au moins un mélanome mais dont l'histoire familiale et/ou personnelle retrouve un nombre significatif (+ de 3) d'autres mélanomes chez le patient lui-même ou chez ses apparentés au 1^{er} ou au 2nd degré alors même que l'étude génétique est restée négative pour les gènes prédisposant au mélanome connus à ce jour. Le rythme de surveillance dans ces cas ne fait pas l'objet d'un consensus, mais il nous semble raisonnable de proposer une surveillance à M2-3 puis M12, puis annuelle sauf dans les 3 ans qui suivent le traitement d'un mélanome où la surveillance sera dictée par l'index micrométrique.

>>> Les patients porteurs d'une nævomatose pigmentaire extrêmement profuse (en règle + de 150 nævus) sans ou, bien souvent, avec présence de nævus cliniquement atypiques/dysplasiques, chez lesquels la surveillance sans documents de référence apparaît à risque de faux négatifs (mélanome passant inaperçu au milieu d'innombrables lésions pigmentaires) et de faux positifs (nombreuses excisions de lésions histopathologiquement bénignes qui démotive dangereusement les patients à poursuivre leur surveillance). La prise en charge en photographie corporelle totale et dermoscopie numérique des nævus géants congénitaux, avec ou sans satellites, est également très régulièrement

pratiquée même s'il n'y a, à ce jour, que bien peu de preuves de l'impact de cette approche technologique dans la prise de décision chirurgicale chez ces patients.

En revanche, la présence de quelques nævus cliniquement atypiques ou histologiquement dysplasiques ne justifie pas une telle approche consommatrice de ressources humaines médicales malheureusement devenues trop rares.

Notons qu'il serait également probablement nécessaire de remettre en cause la pratique par trop systématique de la "surveillance" dermatologique *ad libitum* d'une population pauci-nævique sans événement malin notable sur la durée, et ayant conduit à voir les délais de consultation en dermatologie s'allonger de manière déraisonnable et la pratique de "refuser les nouveaux patients" s'étendre à notre discipline qui devrait probablement plutôt se consacrer à la prise en charge rapide des lésions ou éruptions évolutives récentes. Mais cette discussion sort du cadre de cette publication à but didactique.

Les approches disponibles

1. Suivi régulier sans moyens technologiques

L'approche technologique n'est en aucun cas obligatoire dans les situations à haut risque envisagées dans le chapitre précédent. On peut probablement considérer que la prise en charge de ces patients reste performante à l'aide de l'examen clinique et dermoscopique attentif des patients, à la double condition de bien prendre soin d'examiner toute la peau et de ne pas limiter l'examen dermoscopique aux lésions cliniquement atypiques, qu'elles soient pigmentées ou non. Toutefois, le risque de nombreux faux positifs (nævomatose pigmentaire profuse) ou de retard diagnostique (prédisposition génétique et nævomatose pigmentaire profuse) doit conduire le clinicien à envisager éventuellement de

référer le patient/la famille à un confrère équipé ou un centre hyperspécialisé dans le dépistage précoce des lésions cutanées malignes.

La téléexpertise, dans l'état actuel des outils disponibles, n'est pas une option pour ce type de patients chez lesquels la totalité de l'examen cutané et la comparaison des lésions entre elles sont nécessaires pour guider une prise de décision thérapeutique.

2. Dermoscopie digitale "systématique" + photographie corporelle totale

Dans cette situation de patient à haut risque, il faut alors disposer de moyens technologiques dédiés de dermoscopie digitale combinée à l'enregistrement photographique (automatisé ou non) de la plus grande partie de la surface corporelle.

>>> La photographie corporelle totale a pour but de constater l'apparition de nouvelles lésions apparues au cours du temps dans des zones cutanées jusqu'alors épargnées. Il ne doit donc pas s'agir d'une série unique de "photos de situation" ne servant qu'au repérage des lésions qui feront l'objet d'un enregistrement dermoscopique mais, au contraire, d'images standardisées et répétées régulièrement pour permettre les comparaisons ultérieures. Certains appareils rendent possible l'automatisation de cette prise de vue, ce qui permet des cadrages assez reproductibles. Il est toutefois possible de faire ces enregistrements "à main levée", à la condition de bien prendre soin d'afficher l'enregistrement précédent au moment de la prise de vue pour en reproduire le plus fidèlement possible les caractéristiques de cadrage et d'éclairage. L'affichage côte à côte des différents plans permet la comparaison avec ou sans l'aide d'un algorithme de comparaison. L'objectif ici se limite au dépistage de lésions nouvelles (ou nouvellement significatives car la lecture rétrospective de l'image précédente

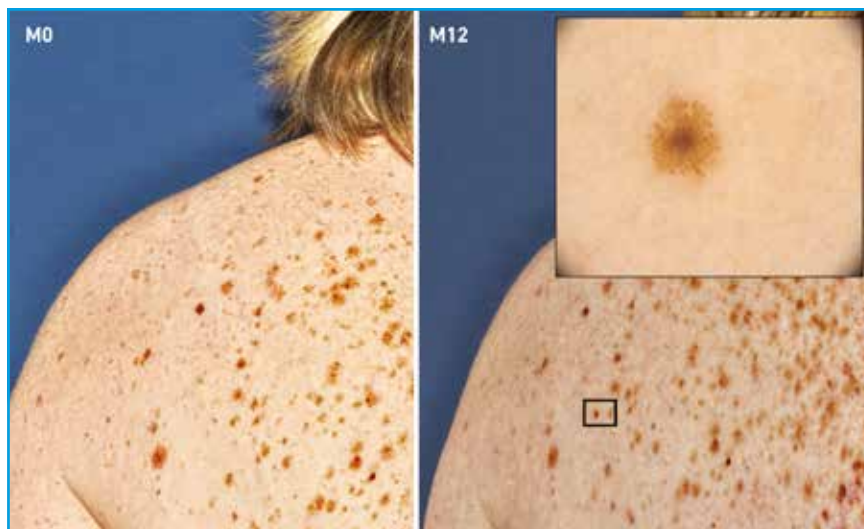


Fig. 7.

retrouve souvent un élément préexistant non significatif), qui sera suivi de leur examen clinico-dermoscopique attentif et éventuellement de leur enregistrement en dermoscopie numérique (figure 7 illustrant "l'apparition/révélation" d'un nævus globulaire).

>>> La dermoscopie numérique sera, dans cette situation, la plus systématique possible et devra donc parfois enregistrer un nombre très important de lésions. En effet, chez ces patients à haut risque, il est bien rare qu'une lésion de grande taille se révèle être un mélanome au cours du suivi évolutif, sauf à ce qu'il s'agisse – mais c'est rare – de la transformation d'un nævus pigmentaire bénin préexistant. Les mélanomes étendus présentent le plus souvent, même dans ce contexte, un patron multicomposé et asymétrique avec des éléments suspects supplémentaires (cf. fiche de dermoscopie n° 3). Il faut donc enregistrer systématiquement les lésions de petite taille, beaucoup plus susceptibles de correspondre à des *featureless melanomas* qui seront révélés par leurs changements significatifs ultérieurs (fig. 8 et 9).

- Comme dans le cadre de la surveillance d'une lésion unique abordée dans la fiche précédente, l'évolution sera étu-

diée à délai court de 2 mois (Australie) ou 3 mois (Europe), puis à délai long de 6 à 12 mois à cette différence près que la surveillance de ces patients ne sera pas interrompue à 24 ou 26 mois puisque, par définition, leur risque relatif élevé persistera toute leur vie. Le rythme de surveillance sera alors adapté à chaque situation, comme vu plus haut dans le chapitre 2.

- Les critères évolutifs à 3 mois sont les mêmes que ceux évoqués dans la fiche n° 16 : tout changement constaté à 2 ou 3 mois quelle qu'en soit la nature, et même si un tel changement n'est pas habituellement considéré comme significatif à plus long terme sauf le changement du nombre de microkystes de milium et l'assombrissement ou l'éclaircissement global de la lésion dans les mêmes proportions que ceux de la peau d'alentour (bronzage ou débronzage).

- Les mêmes critères significatifs à 6 ou 12 mois seront retenus tant pour cette situation de surveillance de lésions multiples que pour une lésion unique (cf. fiche n° 16) : le critère principal sera la constatation d'un élargissement asymétrique (ou changement de forme). Mais on retiendra aussi l'apparition d'un voile bleu-blanc, l'apparition de

Fiche pratique

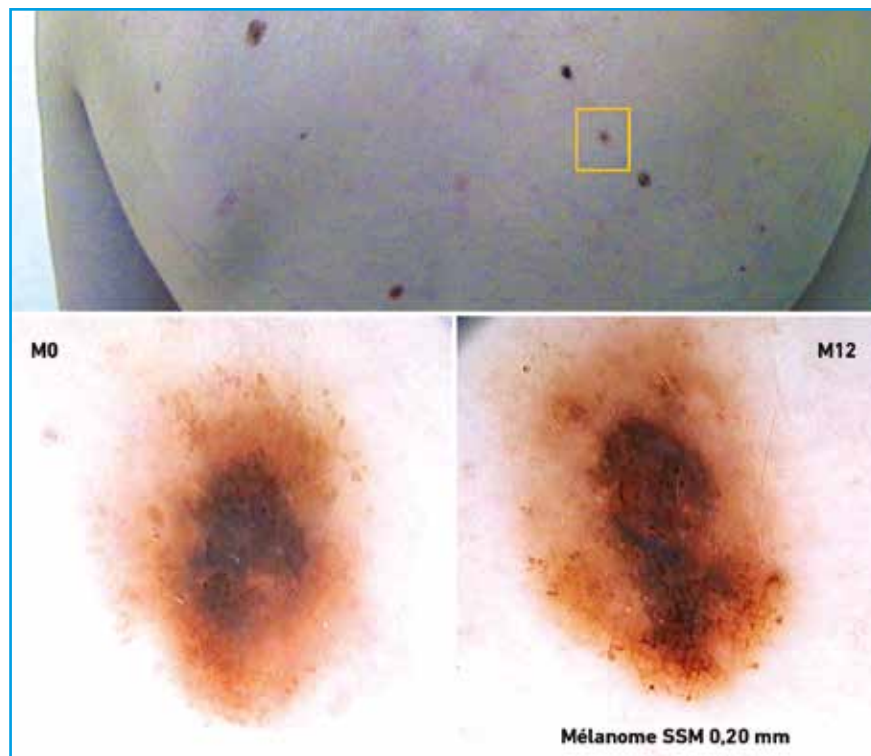


Fig. 8.

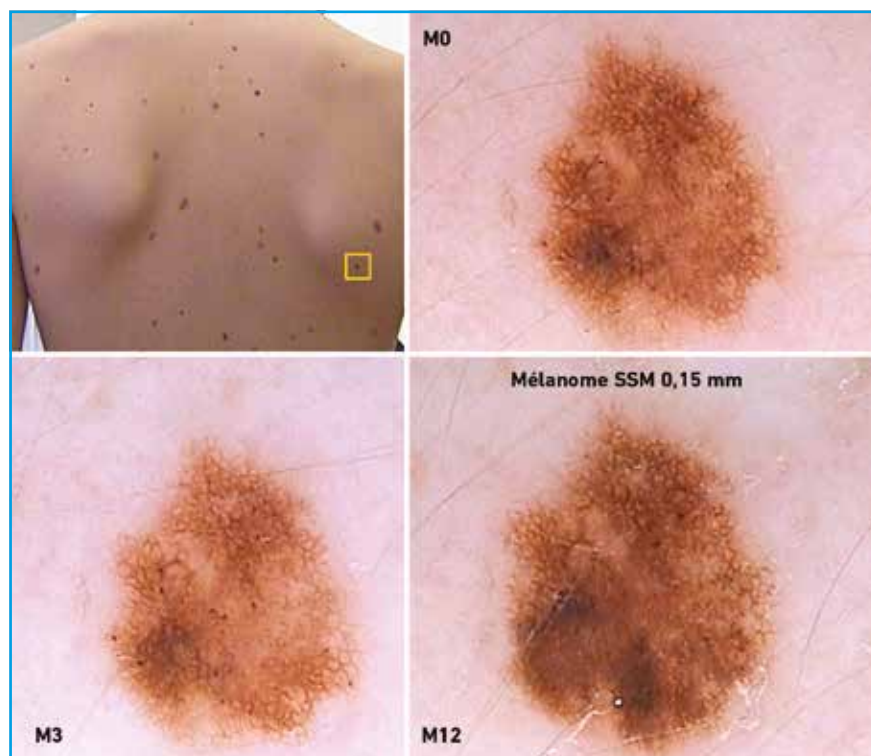


Fig. 9.

structures dermoscopiques associées à la régression histologique (lignes blanches et brillantes ou chrysalides, granulations grises ou *peppering* et dépigmentation pseudo-cicatricielle), l'apparition de structures périphériques asymétriques (pseudopodes asymétriques, globules périphériques asymétriques et stries périphériques asymétriques) et, enfin, l'apparition d'une nouvelle couleur, parmi les six couleurs dermoscopiques (le brun clair, le brun foncé, le noir, le rouge, le blanc et le gris-bleu). En revanche, un changement de taille des lésions, sans changement de leur forme géométrique (accroissement symétrique), ne constitue pas un symptôme significatif. De même, le remplacement d'une zone réticulaire par une zone sans structure de même couleur ou, à l'inverse, le remplacement d'une zone sans structure par une zone réticulaire de même couleur ou un changement du nombre de globules bruns ou de points noirs ne seront pas regardés comme significatifs sur le long terme.

● Il est enfin important de noter que, dans ces situations à haut risque, une interruption prolongée de la surveillance (2 ans et plus) rend très hasardeuse l'interprétation des modifications observées et que, dans ces cas, une reprise complète de la séquence court terme puis long terme est indispensable pour assurer la sécurité de la prise en charge.

L'enregistrement répété d'un très grand nombre de lésions, outre qu'elle ne peut prétendre à l'exhaustivité, est très coûteuse en ressources humaines

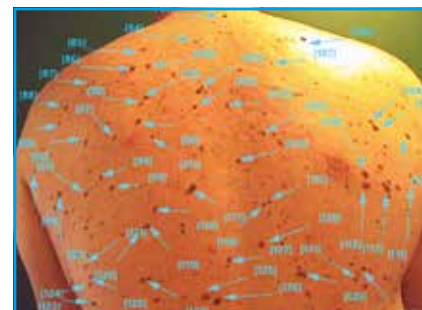


Fig. 10.

médicales dermatologiques devenues rares (**fig. 10**). Ainsi, les coûts de fonctionnement, tant pour les institutions publiques que pour les praticiens libéraux (et même parfois pour les patients quand ils doivent supporter personnellement tout ou partie des surcoûts entraînés), au regard de la modeste prise en charge par les assurances de santé dans tous les pays occidentaux, rendent très difficile la mise en place d'une telle pratique, ne serait-ce que pour une partie de ceux que nous avons définis au chapitre 2 comme des patients à haut risque. Il faut donc réserver cette pratique aux patients pauci-lésionnels afin de conserver une durée d'examen inférieure à 45-60 minutes permettant la réalisation de la photographie totale, de la dermoscopie numérique des quelques lésions présentes et de l'examen clinique et dermoscopique optique des parties cachées (sous-vêtements, cuir chevelu, espaces inter-orteils, etc.) tout en conservant, pendant toute la durée de la consultation, un état de concentration suffisant pour permettre la prise de décision en toute lucidité.

3. Photographie corporelle totale en haute définition et lumière polarisée + dermoscopie digitale "opportuniste"

La mise à disposition récente d'appareils permettant la photographie de la quasi-entièreté de la surface cutanée en haute définition et en lumière polarisée (PL-TBP) permet désormais, comme dans le cas introductif, une prise en charge assez sûre de toutes les situations définies à haut risque dans le chapitre 2. Il ne s'agit pas (ou pas encore !), comme on l'a dit un peu vite, de "dermoscopie corporelle totale" mais cette technique permet, par la prise automatique d'images avec cadrages standardisés de presque toute la peau en très haute définition et en supprimant le reflet de la couche cornée de l'épiderme (grâce à une combinaison optique/flash cross-polarisés à 90°), de disposer de documents de qualité suffisante pour qu'un algorithme automatisé

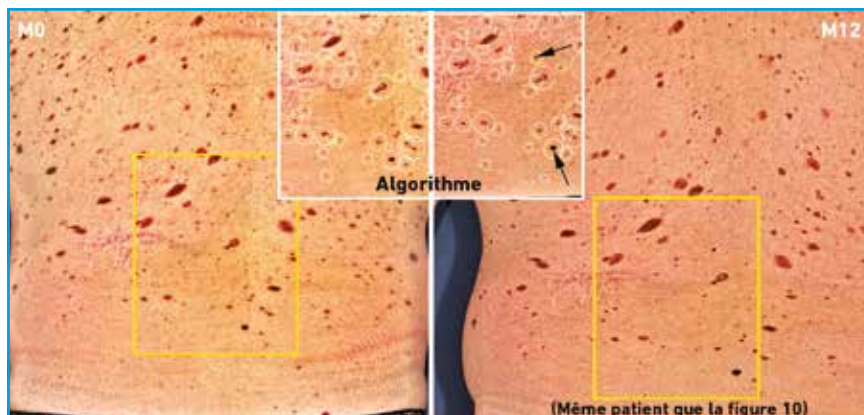


Fig. 11.

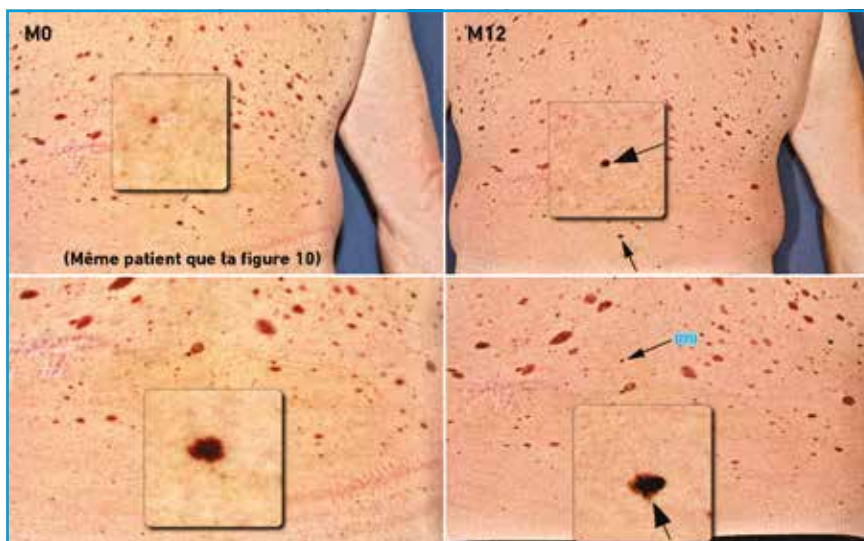


Fig. 12.

puisse efficacement déterminer quelles sont les lésions qui sont stables, celles qui se sont modifiées d'une manière ou d'une autre et celles qui sont nouvelles (**fig. 11** : cartouche "algorithme" lésions entourées en jaune).

En outre, ces images peuvent être agrandies (*zoomed-in*) afin de percevoir des détails, certes beaucoup moins fins que ce qui est observé en dermoscopie optique ou numérique, mais suffisants pour permettre au clinicien de déterminer si la lésion repérée par l'algorithme s'est significativement modifiée (**fig. 12**) ou si elle est réellement d'apparition récente car, à dessein, l'algorithme a été

réglé pour être plus sensible que spécifique afin de ne pas courir le risque d'un faux négatif chez un patient à haut risque. Une fois les changements significatifs repérés, il est possible de marquer les lésions (**fig. 12**, flèches noires) puis de les examiner en dermoscopie numérique (**fig. 13**).

Sur ces agrandissements, les altérations non significatives le plus souvent repérées par l'algorithme sont :

- les anamorphoses liées à un angle d'observation légèrement modifié d'une prise d'image à l'autre : application à chaque point de l'image d'un vecteur de déplacement constant sur tous les points

Fiche pratique



Fig. 13.

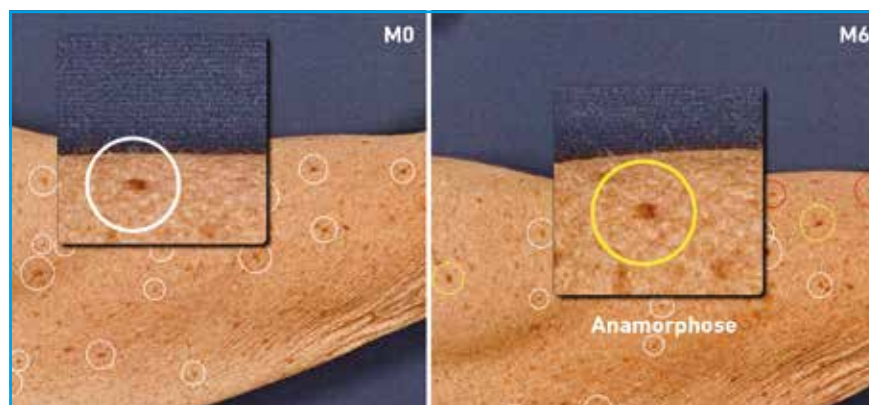


Fig. 14.



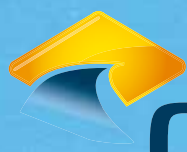
Fig. 15.

de la lésion (**fig. 14**). Ainsi, il faut éviter de trop porter attention aux images de lésions observées avec une parallaxe trop importante (côté de l'image notamment sur les photos de profil) et préférer leur analyse sur les images prises "en face" (**fig. 15 : images cerclées de rouge et de jaune par l'algorithme sur les bords de la zone de cadrage**);

- un changement de couleur globale de la lésion (souvent de toutes les lésions d'un même segment) dans la même proportion que celle de la peau avoisinante (**fig. 16**) et lié au bronzage saisonnier;
- une croissance mineure mais sans changement de forme de la lésion (**fig. 12, ligne du haut**);
- l'apparition de lésions non significatives (piqûres d'insectes, excoriations, folliculites, ecchymoses) (**fig. 17**) ou la modification de lésions bénignes (angiomes rubis, kératoses séborrhéiques typiques) (**fig. 3, 5 et 6**);
- l'apparition d'une nouvelle lésion dans une zone antérieurement cachée par les cheveux (changement de coiffure) ou par les sous-vêtements;
- les artéfacts liés à la pilosité (**fig. 3, 5 et 6**), aux (nouveaux) tatouages/piercings, aux bijoux (qu'on conseillera d'enlever).

À l'inverse, on devra porter attention :

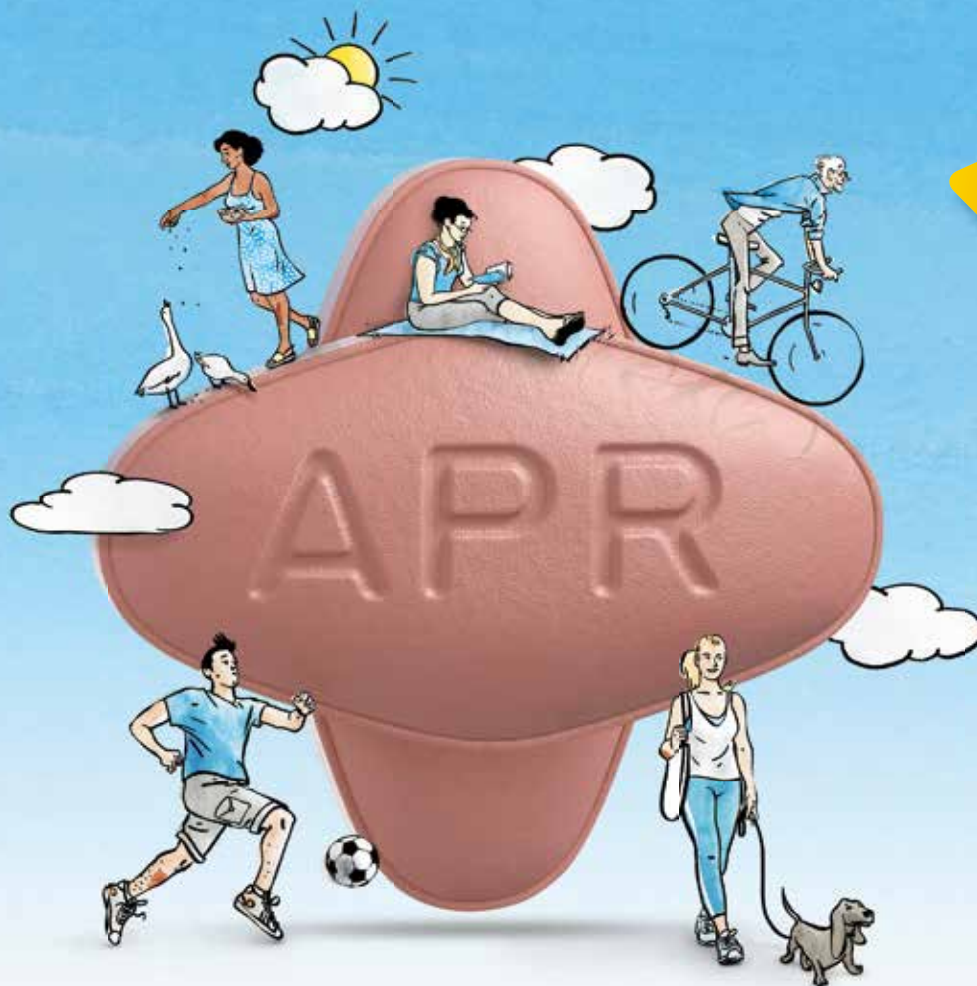
- à l'apparition ou la révélation (car l'analyse rétrospective des images antérieures en retrouve souvent les prémices) de nouvelles lésions pigmentées qu'il faudra systématiquement, lorsque leur taille est significative (> 2 mm), observer en dermoscopie et éventuellement enregistrer en dermoscopie numérique (**fig. 7**);
- à la modification de structure(s) au sein d'une lésion pigmentée déjà connue, qu'il y ait ou non modification de ses contours comme dans le cas introductif (**fig. 3, 5, 6 et 18**) : il faudra alors systématiquement l'observer en dermoscopie, éventuellement l'enregistrer en dermoscopie numérique, voire la retirer en fonction des observations immédiates ou différées;
- au changement de forme d'une lésion pigmentée déjà connue (accroissement



Otezla®
(aprémilast) 30 mg
comprimés

RÉSULTATS
les patients, leurs attentes

Nouvelle
AMM
Européenne*



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

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

Maladie de Behçet : OTEZLA® est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet (MB) qui sont éligibles à un traitement systémique.

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



Pour une information complète sur OTEZLA®, consulter le Résumé des Caractéristiques du produit et l'avis de la commission de la transparence sur la base de données publique des médicaments en scannant ce QR code ou directement sur le site internet <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63257093#>

Conditions de remboursement :

Psoriasis en plaque et Rhumatisme psoriasique : OTEZLA® est une spécialité remboursable à 30 % et agréée aux collectivités dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère et dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif en association avec un traitement de fond (DMARD) lorsqu'une biothérapie n'est pas envisagée.

* **Maladie de Behçet :** Indication non remboursée, non agréée aux collectivités à la date du 08/07/2020 (demande d'admission à l'étude).

AMGEN®

Fiche pratique

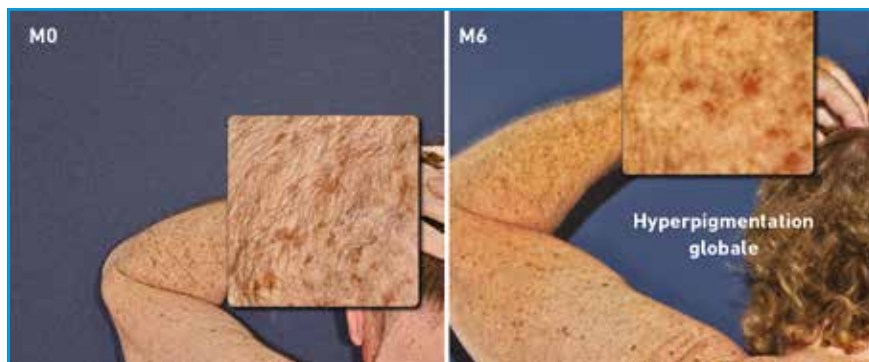


Fig. 16.



Fig. 17.

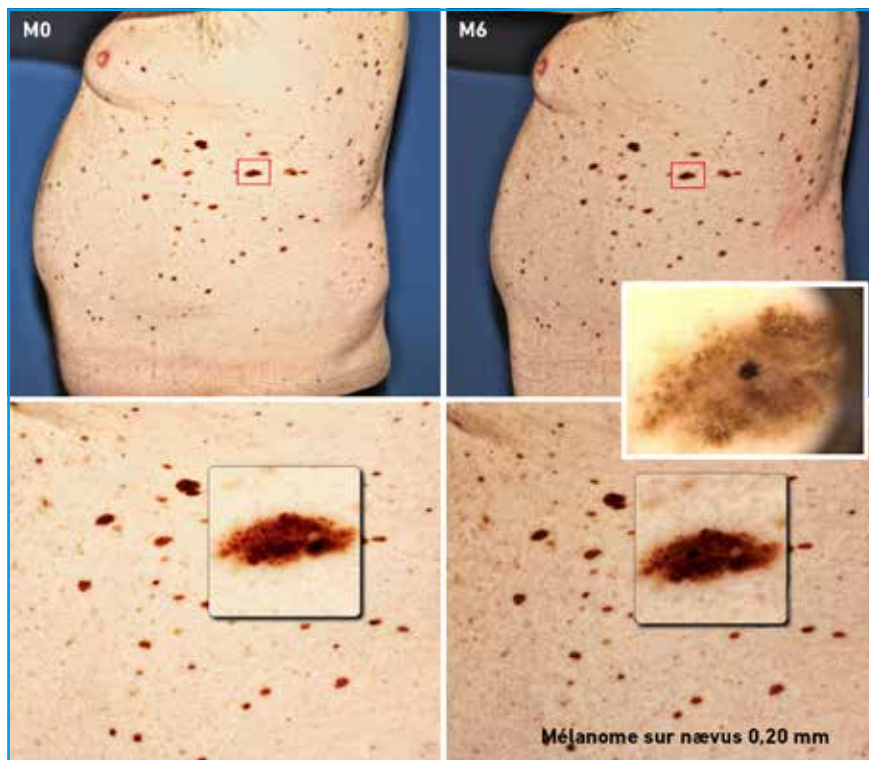


Fig. 18.

asymétrique) si elle ne s'explique pas par un phénomène optique d'anamorphose : il faudra alors systématiquement l'observer en dermoscopie, éventuellement l'enregistrer en dermoscopie numérique, voire la retirer en fonction des observations immédiates ou différées (**fig. 11 et 12**) ;

– à l'apparition d'une lésion achromique si elle ne peut pas être clairement identifiée comme bénigne sur les images, en particulier chez les patients de phototype clair ou aux antécédents de mélanome(s) achromique(s) : il faudra alors systématiquement l'observer en dermoscopie ou la retirer en fonction des observations immédiates (**fig. 19**). En effet, la surveillance n'est pas une option pour une lésion achromique récente non clairement identifiée comme bénigne chez un patient à haut risque.

L'examen terminé, il faudra systématiquement le compléter par un examen en dermoscopie optique des zones cachées par les cheveux, les sous-vêtements ou des zones mal perçues par la caméra (espaces inter-orteils, face interne des cuisses). Dans notre pratique, cette technique a totalement remplacé la dermoscopie numérique simple couplée à la photographie corporelle totale basse définition chez les patients à haut risque de mélanome et singulièrement chez les patients porteurs d'une naéviomatose pigmentaire très profuse.

Il est en outre très probable que les avancées technologiques en cours de développement (photographies rapprochées, cabines automatisées 3D, intelligence artificielle par *deep learning*) permettent la réalisation encore plus facile de ce type d'examen, voire leur automatisation (quasi) totale. N'oublions cependant pas qu'une décision médicale, certes appuyée sur ces technologies de plus en plus performantes mais restant *in fine* une responsabilité humaine, devra être prise, ce qui assure encore une longue vie au "colloque singulier".



Fig. 19.

■ Cas particuliers

1. Le syndrome BAP-1

Le syndrome BAP-1 prédispose au mélanome cutané mais aussi au mélanome choroïdien, au mésothéliome pleural ou péritonéal, au cancer du rein et possiblement, mais plus rarement, à d'autres cancers. Sur la peau, il est associé à d'authentiques mélanomes mais aussi, finalement beaucoup plus fréquemment, à des BAPomes qui sont des tumeurs mélanocytaires atypiques. Elles étaient autrefois – avant la description clinico-génétique de ce syndrome – souvent classées histopathologiquement comme des “tumeurs mélaniques ambiguës spitzoïdes” ou “mélanomes spitzoïdes” significativement invasifs, et donc traitées de manière maximaliste par excision large et *staging* ganglionnaire par la technique du ganglion sentinelle.

On sait aujourd'hui mieux les reconnaître en anatomie pathologique, en immunohistochimie (perte d'expression de BAP-1) et sur les tests molé-

culaires RNA seq ou CGH array. C'est même désormais bien souvent sur l'examen histopathologique d'une de ces lésions prélevées en raison de son caractère atypique qu'est posée l'indication d'un test génétique. Le principe

thérapeutique se réduit dorénavant à une exérèse raisonnablement large de la lésion et, une fois la mutation identifiée, à une surveillance à la fois cutanée, oculaire, rénale et éventuellement pleuro-péritonéale (tout en sachant que les possibilités thérapeutiques sont réduites en cas de mésothéliome). Il est toutefois important pour les dermatologues de connaître les caractéristiques cliniques et dermoscopiques de ces BAPomes (fig. 20) car ils permettent, rarement, de suspecter le syndrome et, bien souvent, une fois l'anomalie génétique dépistée, de reconnaître les BAPomes qui surviennent au cours de son évolution.

Cliniquement, les BAPomes sont d'assez grande taille. Ils peuvent survenir dans une topographie où existait précédemment un nævus “banal” et sont volontiers prurigineux. Ils sont brun clair avec des reflets rougeâtres et sont parfois parcourus de télangiectasies. En dermoscopie, on retrouve volontiers – mais pas systématiquement – un patron multicomposé et asymétrique, des aires sans structures hypo- ou dépigmentées asymétriques et des télangiectasies.

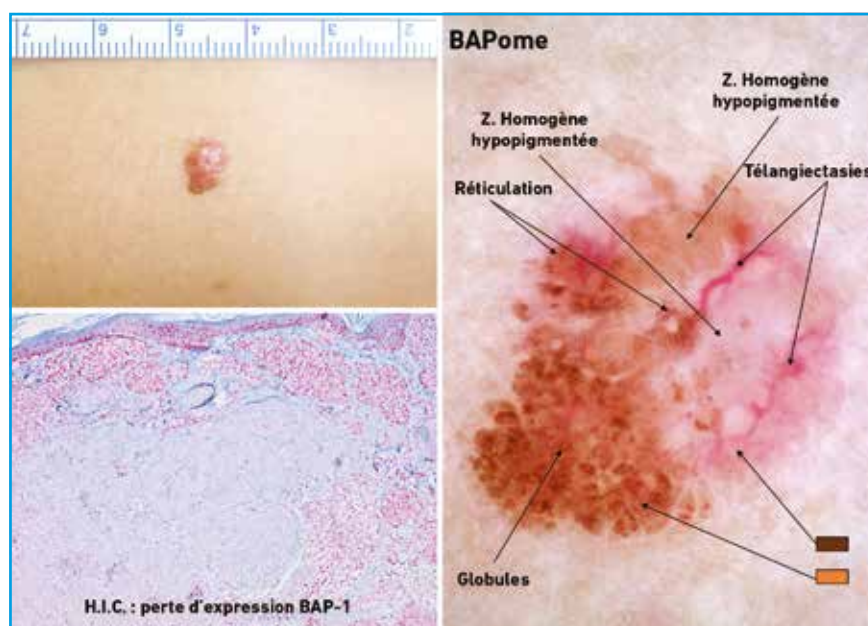


Fig. 20.

Fiche pratique

2. Les mélanomes survenant sur nævus préexistant

Chez ces malades à haut risque, la survenue d'un mélanome se produit le plus habituellement sur la peau saine. Cependant, la surveillance systématique prolongée de ces patients nous a conduit, non rarement, à voir apparaître des mélanomes histopathologiquement associés à des nævus préexistants. Il n'est pas du propos de cet article de trancher entre les deux acceptions nosographiques de cette situation : collision pathologique de deux entités nosographiques distinctes ou filiation physiopathologique par la dégénérescence de l'un en l'autre.

Notons toutefois que, pour le clinicien, cette situation est fort piègeuse :

- elle peut survenir sur des lésions restées longtemps stables ;
- elle peut survenir sur des lésions cliniquement et dermoscopiquement non suspectes, mais volontiers en relief et donc pas classiquement enregistrées en dermoscopie numérique (“on ne surveille que des lésion planes”) en dehors justement du contexte bien particulier de ces patients à haut risque chez lesquels “le mélanome peut survenir n'importe où et n'importe quand” ;
- son évolution est probablement initialement très lente (ou, en tout cas, aussi lente que celle de la plupart des mélanomes à un stade précoce) ;

– ses caractéristiques sémiologiques sont difficiles à percevoir puisqu'elles sont initialement peu visibles au sein d'une lésion parfois étendue et pigmentée, ce qui atténue le contraste entre composante ancienne et récente.

Il est donc très important de comparer ces lésions sur des intervalles plus longs et de se reporter à l'ensemble des images antérieures pour ne pas manquer une évolution initialement peu spectaculaire lorsqu'elle n'est observée que d'une image à l'autre (**fig. 21**).

Cliniquement, ces mélanomes histopathologiquement associés à un nævus le sont plutôt avec des nævus de type

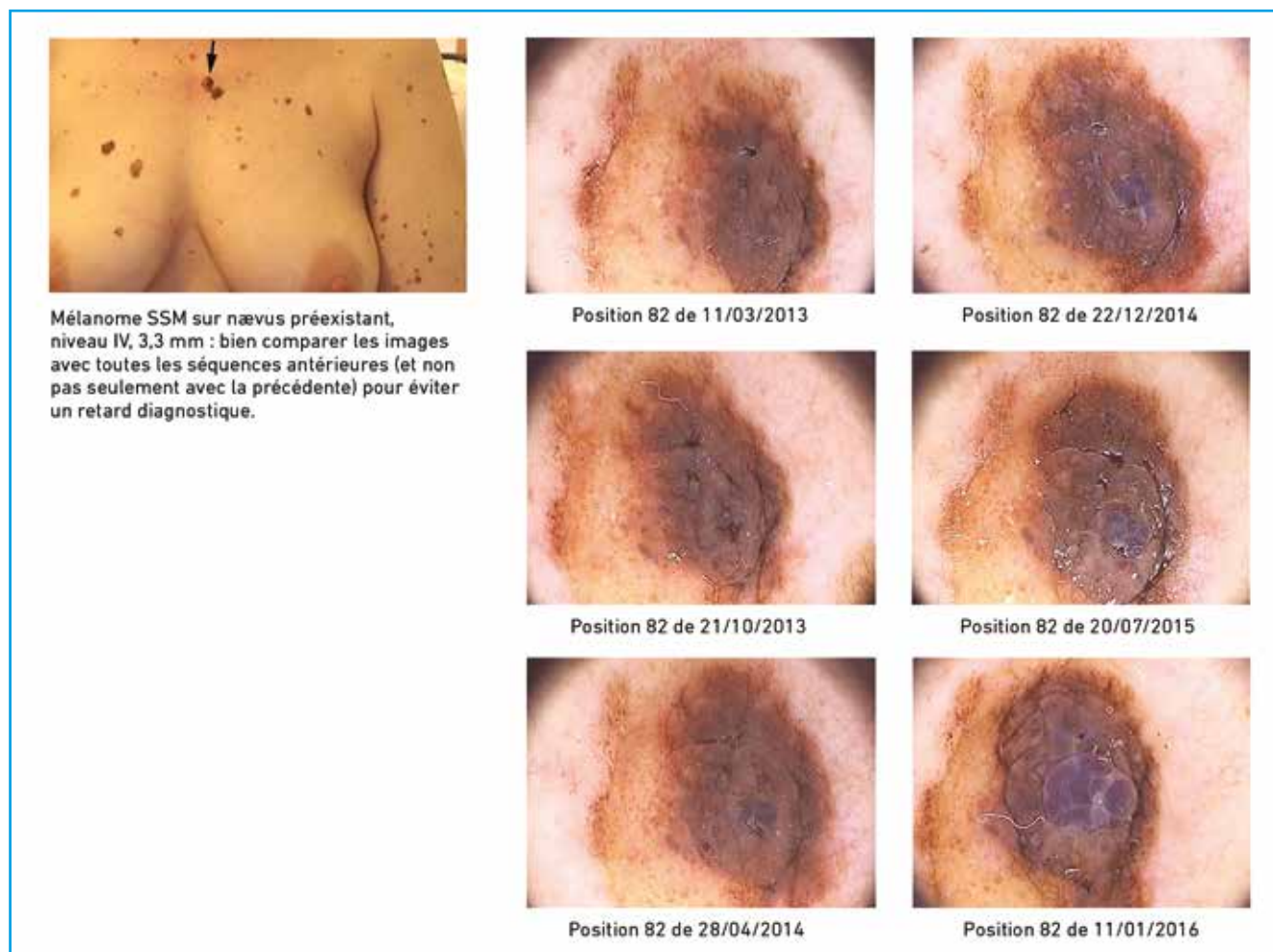


Fig. 21.

POINTS FORTS

- Les **patients à haut risque de mélanome** sont :
 - les sujets chez lesquels a été identifiée **une mutation d'un gène majeur de prédisposition** au mélanome : *CDKN2A/P16* ou *P14*, *CDK4*, *BAP-1*, *MITF*, *TERT*, *TERF2IP*, *POT1*, *ACD* (cette liste est susceptible de s'allonger) ;
 - en l'absence de mutation génétique identifiée, les patients ayant eu au moins un mélanome avec **au moins deux autres cas** de mélanome soit dans la famille apparentée au 1^{er} ou au 2nd degré, soit chez le patient lui-même ;
 - les patients porteurs d'une **naevomatose pigmentaire extrêmement profuse** (en règle + de 150 naevus) chez lesquels la surveillance sans documents de référence apparaît à risque de faux négatifs et de faux positifs ;
 - les patients albinos ou atteints d'un *Xeroderma pigmentosum* ainsi que les patients porteurs d'un naevus géant (≥ 20 cm) congénital.
- Dans ces cas (sauf peut-être le XP qui constitue une situation à part), on peut proposer une **surveillance "corps entier"** soit en **dermoscopie digitale couplée à la photographie corporelle totale**, soit en **photographie corporelle totale haute définition en lumière polarisée**. L'usage de ces techniques nécessite, bien sûr, une bonne formation préalable.
- La **photographie corporelle totale** permet d'identifier **les nouvelles lésions**, elle doit donc, dans ce contexte, être répétée à chaque examen (ou au moins une fois par an).
- La **dermoscopie digitale séquentielle** permet d'identifier les **lésions antérieurement présentes qui se modifient significativement** :
 - à **M3 tout changement** doit être considéré comme significatif sauf le bronzage ou le changement du nombre de kystes de milium ;
 - à **M9-12 seront considérés comme significatifs un changement de forme** (croissance asymétrique), **l'apparition d'une nouvelle couleur** ou **l'apparition d'un signe dermoscopique significatif de mélanome** (image de bord, de régression, etc.) ;
 - il faudra prendre la précaution d'**imager toutes les lésions significatives, même les plus petites**, et bien comparer les images actuelles à toutes celles enregistrées dans les sessions précédentes ;
 - cette approche est très chronophage, en particulier dans les naevomatoses pigmentaires profuses.
- La **photographie corporelle totale haute définition en lumière polarisée (PL-TBP)** permet une surveillance semi-automatisée de ces patients sur la quasi-intégralité de leur surface cutanée et **peut remplacer la combinaison photographie corporelle totale standard + dermoscopie digitale**.
- L'algorithme des appareils de PL-TBP étant volontairement trop sensible et pas assez spécifique :
 - les changements à prendre en compte sont **un changement de forme** ou **un changement de structure d'une lésion pigmentée et tout changement ou apparition d'une lésion achromique** si elle ne peut pas être clairement identifiée comme cliniquement ou dermoscopiquement bénigne ;
 - le changement de forme lié à un changement d'angle de prise de vue (anamorphose), une augmentation de taille symétrique sans autre critère, les changements intervenant dans des lésions clairement bénignes et l'apparition de lésions clairement bénignes ne seront pas considérés comme significatifs.
- La surveillance des patients à haut risque s'entend **"à vie"** :
 - à M3 puis M9, puis tous les 6 mois chez les patients porteurs d'une mutation prédisposant au mélanome ;
 - à M3 puis M12, puis tous les ans dans les autres cas, sauf dans les 3 ans qui suivent le traitement d'un mélanome où la surveillance sera adaptée à l'index micrométrique.
- L'usage de méthodes technologiques **corps entier n'a pas vocation à s'étendre dans la population sans haut risque identifié** ni dans le but de "rassurer les patients", ni dans le but de "rassurer les cliniciens".

Fiche pratique

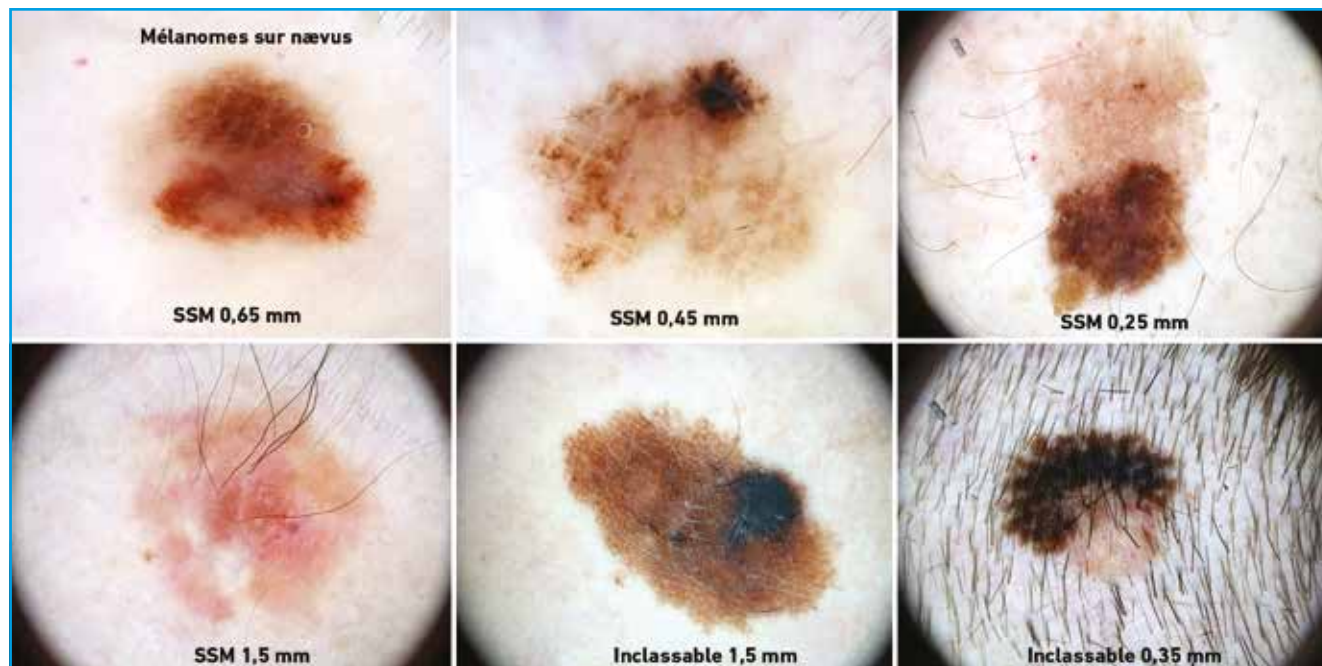


Fig. 22.

congénital (dermoscopiquement bi- ou tricomposés avec une composante globulaire ou pavimenteuse prédominante et, lorsqu'ils sont visibles, des vaisseaux en virgule) dont la surface est volontiers papillomateuse ou en relief et parsemée de gros poils terminaux.

Cette observation ne rend toutefois peut être qu'imparfaitement compte du cadre nosologique des mélanomes associés à un nævus. En effet, s'il est relativement aisé de reconnaître, sur des coupes histologiques, l'association d'un contingent nævique au voisinage d'un mélanome et parfois même de tracer une frontière relative entre les deux composantes tant leur architecture et leur cytologie sont différentes, il est beaucoup plus difficile de distinguer une composante nævique jonctionnelle ou dysplasique/atypique indiscutablement distincte de la composante

maligne et, souvent, la relative parenté entre les deux composantes conduit à proposer un diagnostic uniciste de mélanome *de novo*.

Puisque notre expérience dermoscopique se base, depuis toujours, sur la confrontation anatomo-dermoscopique, il est probable que notre connaissance de la sémiologie des mélanomes associés à un nævus exagère la proportion de ceux qui surviennent en association avec un nævus de type congénital et scotomise, au moins partiellement, les cas – théoriquement en tout cas parfaitement plausibles – de mélanomes associés aux nævus jonctionnels et/ou dysplasiques/atypiques. Ces réserves étant faites, le mélanome ne survient pratiquement jamais au centre de la lésion nævique et constitue initialement un "îlot dermoscopique" asymétrique, le plus souvent monocomposé

(étoilé, sans structure réticulaire atypique, voire nodulaire ou même parfois achromique), mais contrastant avec les structures dermoscopiques du reste de la lésion (fig. 22). Le constat dynamique, en dermoscopie numérique, que cet îlot se modifie au cours du temps sera bien sûr un élément précieux dans l'analyse du cas. Secondairement, l'évolution se fera vers une zone multicomposée et asymétrique beaucoup plus évocatrice, pouvant à la longue se superposer totalement au nævus, le rendant alors dermoscopiquement non identifiable même si parfois l'examen histologique peut encore l'identifier.

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

■ Revues générales

Prise en charge de la dermatite atopique de l'adolescent

RÉSUMÉ : La dermatite atopique (DA) touche 7 à 8 % des adolescents. Les formes cliniques sont plus variées que chez l'enfant. On voit se développer la dermatite atopique du visage et du cou, la dyshidrose et le prurigo. Ces aspects cliniques se rapprochent des formes de l'adulte.

La prise en charge de ces “ados” est particulière et parfois difficile. Entre l'ado monosyllabique, l'ado rebelle, l'ado opposant... il faudra trouver une approche qui permette d'inciter le jeune à adhérer au projet de prise en charge. Ici, nous proposons une prise en charge holistique de la dermatite atopique, adaptée à la tranche d'âge des 12-17 ans.

Les traitements non spécifiques, les traitements locaux, généraux, avec ou sans AMM, sont abordés. Le corps et le psychisme de l'ado étant particuliers, nous essayons d'orienter cette prise en charge à cet âge.



E. MAHÉ

Service de Dermatologie et Médecine vasculaire,
Hôpital Victor Dupouy, ARGENTEUIL.

L'adolescent (ado) n'est ni un grand enfant ni un jeune adulte, mais probablement un peu des deux, avec quelques spécificités liées à la puberté et au désordre hormonal (mais aussi immunologique) associé ainsi qu'aux problèmes d'identité liés à l'âge. Les parents étant sujets d'opposition, la place du médecin peut être complexe et associée à l'autorité parentale par l'ado. Au médecin de trouver sa place afin de faire adhérer le jeune aux projets de prise en charge.

Bien souvent, le dermatologue suit l'enfant depuis plusieurs années et la transition “enfant-adulte” peut être simplement gérée par un même interlocuteur. Ce suivi peut d'ailleurs être source de complicité entre le médecin et l'ado qui se connaissent depuis de nombreuses années, ce qui peut favoriser la discussion.

L'ado “monosyllabique” est probablement l'un des plus complexes à gérer. Il se limite à des réponses de type “oui”, “non”, “peut-être”, “bof” ... et sa souffrance comme ses attentes sont difficiles

à évaluer. On peut ajouter l'ado “rebelle”, l'ado “opposant”, tout aussi complexes !

Ici, nous ne limiterons pas la prise en charge à des traitements ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM), ce qui réduirait la discussion, mais nous aurons une approche holistique intégrant les différentes dimensions de la prise en charge.

Quelques mots d'épidémiologie clinique et retentissement de la DA sur l'ado

Dans une étude allemande récente, la prévalence instantanée de la DA chez l'ado était évaluée à 7-8 % (11-13 ans : 8,7 % ; 14-18 ans : 7,3 %). Il était surtout noté une décroissance progressive, linéaire de la prévalence de la DA entre les premiers mois de vie et l'âge adulte. Dans cette même étude, portant sur plus de 30 000 enfants atopiques, on ne relevait pas d'association avec des comorbidités cardiovasculaires et métaboliques, à l'inverse du psoriasis [1].

Revue générale



Fig. 1 : A : dermatite atopique "classique" de l'adolescent. B : avec rehaussement folliculaire chez une adolescente africaine.

Des études ont montré que chez 10 à 20 % des enfants atteints de DA, la maladie persiste jusqu'à l'adolescence (forme chronique persistante) [2]. La DA peut être diagnostiquée pendant l'enfance et rechuter à l'adolescence (forme chronique récurrente) ou sembler se développer *de novo* à l'adolescence (DA de l'adolescence) [3]. Les études portant sur l'évolution naturelle de la DA pendant l'adolescence sont rares. Les données semblent montrer une large hétérogénéité clinique dans cette tranche d'âge. L'aspect clinique de la DA de l'ado se rapproche de celui de l'adulte plus que de celui du petit enfant. En dehors des formes classiques (**fig. 1A et B**), les formes dyshydrosiques (**fig. 2**), l'atteinte du visage et du cou, et le prurigo nodulaire (**fig. 3A**) notamment, semblent plus fréquents chez l'adolescent que chez l'enfant. Le prurigo nodulaire peut être de diagnostic différentiel difficile avec une DA "classique" excoriée et lichénifiée (**fig. 3B**) [4].

L'adolescence est aussi l'âge où de nombreuses maladies atopiques, rhinite, conjonctivite, asthme, allergies alimentaires peuvent être présentes [5]. Une prise en charge multidisciplinaire est alors le plus souvent recommandée [3].

Les manifestations cliniques et le prurit intense ont un impact majeur sur la qualité de vie, en particulier dans les formes modérées à sévères. La DA peut induire

des troubles du sommeil, une réduction de l'attention dans les activités scolaires, un isolement social, un état dépressif, voire occasionner des épisodes de har-



Fig. 2 : Dyshidrose palmaire.



Fig. 3 : A : prurigo nodulaire chez une adolescente. B : dermatite atopique excoriée et lichénifiée chez un adolescent.

cèlement, et entraîner des problèmes d'ordre sexuel [3]. Ces dimensions seront à évaluer soit par des scores classiques (Ch-DLQI par exemple), soit par des questions dédiées. Un moment "ado", sans les parents, lors de la consultation est alors intéressant pour aborder en tête à tête ces différents points.

L'adolescent, une prise en charge spécifique ?

L'ado, ce sont les réseaux sociaux, les copains, le sport, la découverte de la sexualité... souvent aussi les études. La dermatite atopique peut être au centre de toutes ces dimensions et les impacter. Nous nous devons de les aborder (pas forcément en une consultation évidemment !) afin de mieux cerner notre jeune patient, de mieux répondre à ses questions et d'adapter notre prise en charge aux souffrances exprimées.

1. Internet, DA et adolescent

Internet fournit des informations sur tous les sujets, y compris sur les différents aspects de la dermatite atopique. Toutefois, la nature et la qualité de ces informations ne sont pas contrôlées. Les ados ont accès à ces données mais ne peuvent pas toujours juger de la qualité des informations. Il est donc important de discuter de ces questions et éventuellement de les orienter vers des sites de qualité, tels que les sites institutionnels (par exemple, en France, Dermato-Info : <https://dermato-info.fr/>) ou des sites web créés par des associations de patients (par exemple, en France, l'Association Française de l'Eczéma : <https://www.associationeczema.fr/>).

Les réseaux sociaux jouent un rôle important dans la vie des ados. Ils peuvent être utilisés comme une ressource éducative, et comme une source de soutien psychologique et social. Ils sont des outils de partage et d'expression des difficultés, des angoisses et des expériences de vie, des jugements et des critiques. En géné-

ral, les dermatologues n'ont pas accès à ces informations. Cependant, les données collectées auprès de ces réseaux sont susceptibles d'avoir un impact important sur les décisions prises par les ados concernant leur maladie et leurs traitements. Il faudra essayer d'identifier les informations fausses ou inappropriées trouvées par les ados sur les réseaux sociaux pour les contrebalancer par des informations appropriées. Les praticiens peuvent là aussi orienter les ados vers des réseaux associatifs, comme les associations de patients.

Les ados ont tendance à fuir les médecins, qui représentent une forme d'autorité de connivence avec leurs parents. Le recours aux téléconsultations s'est récemment généralisé lors de la crise COVID-19 et pourrait permettre de réduire le fossé de communication entre les médecins et leurs patients adolescents en s'adaptant au mode de communication des jeunes. Les téléconsultations imposent moins de contraintes et pourraient faciliter la communication directe avec les adolescents grâce à une approche plus moderne. Cependant, bien que les ressources techniques pour les téléconsultations soient disponibles, les outils utilisés pour surveiller les dermatoses inflammatoires chroniques comme la dermatite atopique (scores de gravité, auto-évaluation, etc.) doivent être améliorés.

2. Les vacances : un moment privilégié à ne pas gâcher

Les vacances sont un moment privilégié pour tous, plus particulièrement peut-être pour les ados. Elles ont plutôt bonne presse concernant la DA, le soleil et la réduction du stress ayant tendance à l'améliorer. Deux écueils sont à noter : une dermatite atopique en poussée lors des vacances pourra être source de souffrances lors de baignades en eau salée, le sable pourra aussi être très désagréablement perçu. La guérison des plaques de DA favorisée par le soleil pourra laisser des plaques dépigmentées au milieu

d'une peau halée au retour des vacances, dépigmentation qui pourra perdurer pendant plusieurs semaines !

En aucun cas le choix des vacances devra être dépendant de la DA. Il faudra bien expliquer à l'ado et à ses parents que le parfait contrôle de la maladie avant les vacances pourra améliorer la qualité des vacances, et inversement que ces vacances (repos, soleil) pourront favoriser la rémission de la DA.

3. Sport et DA

L'adolescence est une période clé pour maintenir ou engager les jeunes dans des activités sportives. La pratique du sport est largement considérée comme bénéfique pour le maintien de la santé et du bien-être psychologique pendant l'adolescence. Il peut y avoir de nombreuses raisons pour lesquelles les adolescents atteints de dermatite atopique cessent de pratiquer un sport :

- la visibilité des lésions, par exemple lors de la pratique de la natation ou de sports de combat ;
- l'exacerbation de la dermatite atopique et/ou du prurit liée à l'eau chlorée à la natation ;
- le prurit peut aussi être aggravé par la sueur et le contact des vêtements sportifs qui sont rarement en coton...

Des problèmes peuvent également être associés aux traitements : les traitements topiques trop gras ou les effets secondaires peuvent être incompatibles avec la pratique d'un sport (asthénie liée au méthotrexate par exemple). Les traitements et leur rythme d'administration doivent donc être adaptés pour faciliter la pratique sportive chez les ados.

Maux cutanés de l'adolescence et traitements

Certaines dermatoses liées à l'adolescence doivent être prises en compte avant de choisir le traitement le plus approprié pour la DA [6] :



Fig. 4 : Acné frontale induite par la ciclosporine chez un jeune adolescent souffrant de dermatite atopique.

>>> L'acné peut être provoquée ou exacerbée par l'application de dermocorticoïdes sur le visage ou par l'utilisation de ciclosporine (**fig. 4**). Par ailleurs, en cas d'acné, tous les traitements anti-acnéiques sont irritants et peuvent aggraver une acné du visage, ce qui peut représenter un challenge pour le praticien !

>>> Les vergetures se développent fréquemment à l'adolescence. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, tels que l'obésité et les variations rapides de poids et de taille. Un autre facteur important dans le développement des vergetures est l'utilisation chronique de dermocorticoïdes sur la même zone de peau (**fig. 5**) comme dans la DA. Le rôle du médecin est de réduire ce risque chez les jeunes atopiques en privilégiant des traitements non stéroïdiens, voire des thérapies systémiques.

>>> L'alopécie androgénique touche environ 15 % des adolescents de sexe masculin. Elle est fortement associée à



Fig. 5 : Vergetures induites par les dermocorticoïdes au long cours chez une adolescente atopique.

I Revues générales

des antécédents familiaux d'alopecie androgénique et peut nuire à la qualité de vie. Le méthotrexate peut induire une alopecie transitoire et sera à éviter chez des jeunes.

>>> La croissance des poils survient de façon rapide à l'adolescence. La ciclosporine peut induire la pousse des poils du visage, ce qui peut être problématique chez les adolescentes, notamment celles qui ont les cheveux foncés.

■ Prise en charge

L'idée de se limiter aux traitements médicaux validés est "facile" en consultation, mais largement insuffisante et vouée à l'échec. Le traitement, ses alternatives, les objectifs thérapeutiques (amélioration des lésions, du prurit, du sommeil, reprise du sport...) devront être discutés avec l'ado et ses parents. Cela garantira l'adhésion au projet thérapeutique et une meilleure observance thérapeutique. Plusieurs dimensions du traitement seront à présenter. Nous ne reprendrons pas ici tous les conseils d'hygiène de vie qui devront être adaptés à l'ado (on parlera plus volontiers de gels douche que de pains dermatologiques, par exemple). La rigueur du suivi quant à ces mesures ne devra pas être dogmatique mais adaptée à l'ado et à la sévérité de sa DA.

Des programmes d'éducation thérapeutique peuvent être proposés en priorisant les ados avec DA modérée à sévère, difficiles à contrôler. De même, il ne faudra pas hésiter à distribuer des prospectus soit institutionnels, soit rédigés par des industriels qui expliquent la maladie afin que l'ado et ses parents puissent se poser pour mieux comprendre la dermatose. Un ouvrage particulièrement intéressant et rédigé de façon adaptée peut être proposé à l'ado : *Arrête de te gratter !* par J.-M. Chavigny *et al.* Ce livre explique simplement la maladie, son devenir, sa prise en charge et tout un tas de petits trucs utiles au quotidien [7].

1. Traitements non spécifiques

● Émollients

Clé de voûte de la prévention de la DA, l'émollient sera maintenu, au mieux quotidiennement, chez l'ado [3, 7, 8]. Il réduit la fréquence et la sévérité des poussées. L'idéal est évidemment l'utilisation des crèmes "sans" (sans parfums, sans conservateurs...) mais la meilleure crème sera celle qu'appliquera l'ado. Si nous devons proposer des produits idéaux, ils peuvent être mal supportés (certains jeunes se plaignent ainsi de prurit induit), coûteux (le reste à charge financier est important dans la DA [9]), désagréables car trop gras ou "trop neutres" pour plaire aux ados. Le choix se fera donc avec le jeune.

● Médecines alternatives

Les médecines alternatives (MA) telles que l'homéopathie, l'acupuncture, les herbes médicinales chinoises... peuvent constituer une part importante et souvent sous-estimée des soins. 20 à 30 % des adolescents en utiliseraient dans la dermatite atopique [10]. À l'ère du bio et de Greta Thunberg, à laquelle de nombreux adolescents peuvent s'identifier, les MA peuvent représenter une option intéressante pour les jeunes, car elles sont généralement considérées comme "naturelles" et sûres. Des essais thérapeutiques suggèrent une certaine efficacité pour quelques-unes d'entre elles, telles que l'indigo naturel ou des herbes chinoises [11, 12]. Il est important que les médecins acceptent que les MA aient une place dans la stratégie de traitement, mais cette place doit être clarifiée avec les enfants et leurs parents : les MA peuvent être utilisées en complément des thérapies habituelles, mais à priori pas comme pilier du traitement, et de préférence en traitement d'entretien.

● Régimes

Aucun régime n'a montré son intérêt dans la prise en charge de la DA. Aucune

restriction alimentaire n'est justifiée en dehors d'allergies alimentaires documentées. Si un allergologue impute un aliment dans les poussées de DA, un test d'éviction court (1-2 mois) pourra être proposé pour démontrer le rôle (ou son absence) de l'aliment dans la DA et ses poussées. Si ce test est négatif, la réintroduction du produit sera proposée.

● Psychologue

Le stress est très fréquent chez les ados et peut être causé par diverses situations telles que la naissance d'un frère ou d'une sœur, l'entrée au lycée, la séparation des parents... Des études suggèrent que le stress est associé à la DA avec un lien réciproque : la DA est source de stress [13], et le stress favorise les poussées de DA. Ce stress est souvent mineur et "dans la norme" pour un ado, ne nécessitant pas de thérapies spécifiques. Cependant, chez certains enfants, un soutien psychologique peut être justifié et doit donc être discuté avec le médecin habituel de l'adolescent.

● Vaccinations

Aucun vaccin n'est requis dans le cadre de la dermatite atopique de l'adolescent. Aucune restriction n'est non plus justifiée au nom du risque d'allergie et, en aucun cas, la dermatite atopique de l'adolescent ne doit justifier la non-vaccination de nos jeunes. Nous pourrions même aller plus loin, certains traitements immunomodulateurs peuvent augmenter le risque d'infections : la ciclosporine, le méthotrexate et, le petit nouveau, le baricitinib. Cela peut nous inciter à vacciner en plus par le vaccin antigrippal, par exemple. Évidemment, en cette période, la DA ne peut en aucun cas justifier la non-vaccination contre le SARS-CoV-2 si elle est proposée aux ados !

● Antifongiques

Le rôle du *Malassezia* dans les DA du cou et du visage, forme clinique apparaissant dans l'adolescence, est de plus en plus

discuté. Des traitements antifongiques (itraconazole oral, traitements locaux) peuvent être utilisés dans ces formes cliniques, avec un effet très intéressant [14].

● Les cures thermales

Les cures thermales ne sont en aucun cas une base du traitement de la DA, mais leur efficacité a été montrée et elles peuvent ponctuellement soulager l'enfant et ses parents. C'est un outil qui peut être très apprécié par les ados, il ne faut donc pas hésiter à le proposer, probablement en ciblant les ados souffrant de formes chroniques, sévères et difficiles à contrôler.

2. Traitements topiques

● Dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes sont la pierre angulaire du traitement de la DA, en particulier pour les formes aiguës et localisées [3, 8]. Les adolescents courent un risque accru de perte d'adhésion, en particulier lorsqu'ils deviennent autonomes dans la gestion de la thérapie. Leur utilisation est désormais bien codifiée : *“Utilisation une fois par jour jusqu'à disparition complète des lésions. À reprendre dès les premiers signes de rechute.”*

Un dogme historique, et repris dans le Vidal, impose d'utiliser des dermocorticoïdes d'activité modérée dans certaines localisations telles que le visage et les paupières. En 2021, cela ne semble plus d'actualité chez l'ado, et ce pour plusieurs raisons :

- la DA est extrêmement prurigineuse, et le prurit altère autant la qualité de vie que le sommeil. Plus le dermocorticoïde est puissant, plus vite il sera efficace, plus vite le prurit sera contrôlé. Il est scandaleux d'accepter une souffrance prolongée alors que ce prurit peut rapidement être jugulé par des corticoïdes d'activité forte ;
- plus le dermocorticoïde a une activité faible, plus il fonctionne lentement et donc plus on en appliquera. La réduction de la toxicité liée à la puissance sera donc annulée par la durée du traitement ;

- moins il y aura de produits, meilleure sera l'adhésion au traitement. L'ado a déjà un émollient, un dermocorticoïde lui suffit donc pour traiter toutes les localisations.

La galénique (crème, pommade, shampooing...) sera adaptée aux localisations et à l'importance de la sécheresse. Les choix de l'ado sont évidemment importants à prendre en compte et souvent un produit gras (pommade) sera moins bien accepté.

● Tacrolimus

Le tacrolimus 0,03 %, ou 0,1 %, est un inhibiteur des calcineurines. Il sera préférentiellement utilisé après le traitement de la phase aiguë par un dermocorticoïde, car souvent irritant et moins rapidement efficace. Et ce, surtout sur des zones où l'utilisation chronique de dermocorticoïdes pourrait être préjudiciable (visage, paupières, plis, organes génitaux externes...). Le tacrolimus peut être utilisé en traitement proactif, 2 fois par semaine, afin de réduire la fréquence et l'intensité des récurrences [3].

3. Photothérapies

Les photothérapies UVA (P-UVA) et UVB spectre étroit sont intéressantes dans la DA de l'ado [3, 8]. Pour des raisons de carcinogénèse, l'UVB-thérapie spectre étroit sera préférée. Il existe cependant deux limites majeures à son utilisation dans cette tranche d'âge :
 – la principale est le risque accru de cancer de la peau et le risque cancérogène cumulé potentiel lorsque nous proposerons plus tard d'autres médicaments potentiellement cancérogènes comme la ciclosporine et peut-être certaines thérapies ciblées ;
 – ces traitements sont souvent incompatibles avec la vie quotidienne des ados, soit parce qu'ils ne sont pas disponibles à proximité de la maison ou de l'école, soit parce qu'ils interrompent la scolarité, la vie familiale ou les activités sportives de l'adolescent. Aussi, leur utilisation est en pratique compliquée.

4. Traitements généraux avec AMM

● Ciclosporine

La ciclosporine a l'AMM dans la DA de l'ado. Néanmoins, ce traitement, eu égard à sa toxicité, ne doit plus être utilisé avant 16 ans [3, 8]. La nécessité d'une prescription initiale hospitalière en réduit d'autant sa prescription. La ciclosporine est rapidement efficace et peut représenter une alternative de "l'urgence". Le choix d'une initiation à faible (2,5 mg/kg/j) ou forte (5 mg/kg/j) dose dépend des écoles. Personnellement, je préfère débiter avec une dose forte (4-5 mg/kg/j) afin de lui donner un maximum de chances d'être rapidement efficace. Dans un second temps, quelle que soit la posologie, il faudra rechercher la dose minimale efficace. Il faudra, dans tous les cas, limiter sa durée de prescription à quelques mois avec contrôles tensionnel et biologique réguliers.

● Dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur de l'interleukine (IL) 4-alpha qui inhibe sélectivement la signalisation de l'IL4 et de l'IL13, les cytokines clés de l'inflammation de type 2/Th2, dont la DA et les autres maladies atopiques comme l'asthme. Le dupilumab améliore significativement les signes et symptômes de la DA, y compris le prurit, l'anxiété et la dépression, ainsi que la qualité de vie chez les ados atteints de DA [15-18].

Le dupilumab est approuvé pour les adolescents souffrant de DA modérée à sévère et éligibles à un traitement systémique. Sur la base de l'expérience acquise chez les patients adultes, de l'absence d'autres traitements systémiques ayant l'AMM, compte tenu de son efficacité et de son profil de sécurité élevé, le dupilumab pourrait actuellement être considéré, chez les adolescents, comme le traitement systémique de premier

I Revues générales

POINTS FORTS

- Les aspects cliniques de la dermatite atopique de l'adolescent se rapprochent de ceux de l'adulte.
- La prise en charge doit s'adapter à l'adolescent et à son époque, notamment à la vie numérique de l'adolescent.
- Les traitements locaux "classiques" restent la pierre angulaire du traitement, l'adhésion à ce traitement peut cependant être compliquée chez l'adolescent.
- Peu de traitements systémiques sont disponibles pour la dermatite modérée à sévère de l'adolescent, pouvant placer le dupilumab en 1^{re} ligne de ces formes.

choix [3, 8]. Cependant, il existe deux limites majeures : son coût et la nécessité d'une prescription initiale hospitalière.

L'ado se plaint rarement devant ses parents, les injections sous-cutanées tous les 15 jours peuvent être mal acceptées car toute piqûre est douloureuse. Il faut donc proposer à l'ado l'utilisation systématique d'un anesthésique local (association lidocaïne-prilocaine) afin d'améliorer son confort.

Le non-contrôle de la maladie peut nécessiter une optimisation thérapeutique en raccourcissant (hors AMM) la durée entre les injections. L'optimisation passe aussi par l'utilisation conjointe de dermocorticoïdes, notamment lors de petites rechutes sous traitement [18]. À l'inverse, le parfait contrôle de la DA peut autoriser un espacement des inter-doses (hors AMM).

5. Traitements généraux sans AMM chez l'adolescent

Le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil n'ont pas l'AMM dans la DA. Les deux derniers paraissent actuellement désuets. Le méthotrexate a été évalué *versus* ciclosporine chez l'adulte : il est moins et plus lentement efficace [19]. Des doses élevées (20-25 mg/semaine) peuvent être nécessaires

pour contrôler la DA [20]. Il ne faudra pas oublier la coprescription d'acide folique 48 heures après la prise de méthotrexate afin de réduire sa toxicité.

La corticothérapie générale est à éviter dans la dermatite atopique. Néanmoins, ponctuellement, dans des cas très sévères, une corticothérapie générale courte peut être proposée afin de "passer un cap" [3].

Le baricitinib est un inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK) 1 et 2. Il vient d'obtenir son AMM chez l'adulte souffrant de DA [21]. Des études sont en cours chez l'adolescent. Prescrit *per os*, il pourrait être intéressant. Sa place par rapport aux autres thérapeutiques reste à préciser.

6. Traitement proactif

Être proactif dans la prise en charge d'un patient, c'est anticiper l'évolution de la maladie afin de limiter sa sévérité et la survenue de nouvelles poussées. Cette attitude est à différencier d'une prise en charge active ou réactive, au moment de la poussée, et d'une prise en charge prophylactique qui agirait avant la survenue de la maladie. Le premier des traitements proactifs est l'utilisation au long cours d'émollients et le respect des règles hygiéno-diététiques "classiques".

La réduction de la toxicité cumulative des traitements est une priorité chez les ados, car ils peuvent avoir besoin de traitements systémiques tout au long de leur vie. Une fois les poussées maîtrisées, il existe trois approches principales pour réduire la dose thérapeutique et la toxicité cumulée qui en résulte [22] :

>>> Rechercher la dose minimale efficace. Cette recherche peut être réalisée soit en réduisant la dose (ciclosporine, méthotrexate), soit en espaçant les prises (dupilumab). La recherche de cette dose minimale doit être entreprise progressivement, par paliers, généralement après plusieurs mois de traitement à dose complète.

>>> Proposer un traitement bihebdomadaire (*week-end therapy*). Cela consiste à administrer la dose initiale (ou la demi-dose pour le tacrolimus et la ciclosporine) soit 2 jours consécutifs, soit 2 jours séparés de la semaine. Cela peut être réalisé avec les traitements locaux, dermocorticoïdes et tacrolimus, si les plaques sont toujours situées au même endroit, et la ciclosporine.

>>> Mettre en place un traitement intermittent. Cela consiste à arrêter le traitement une fois la rémission obtenue et consolidée, puis à le reprendre rapidement dès les premiers signes de rechute. Nous ne sommes plus *stricto sensu* dans un traitement proactif. Cette approche n'a de valeur que si le traitement est rapidement efficace et si son efficacité n'est pas réduite après sa réintroduction, ce qui est théoriquement possible avec la ciclosporine.

Dermatite atopique, COVID-19 et adolescence

La COVID-19 a peu d'impact sur l'évolution de la DA chez l'ado. On peut essentiellement observer des poussées de DA après infection par le SARS-CoV-2. En revanche, la DA peut être un obstacle au respect des règles sanitaires, comme cela a été mon-

tré dans le psoriasis de l'enfant [23]: un ado qui aura une atteinte des mains (**fig. 2**) ne pourra pas, sans douleur, appliquer une solution hydro-alcoolique (SHA). Un jeune qui aura une atteinte rétro- ou sous-auriculaire exprimera sa difficulté à porter le masque. Il faudra donc intensifier le traitement sur ces localisations, voire rédiger des certificats pour l'école/lycée: ne pas utiliser de SHA mais préférer le savonnage par exemple.

■ Conclusion

Notre période est particulièrement intéressante pour les ados : davantage de thérapeutiques, meilleure compréhension de la maladie, recommandations, notamment italiennes [3], qui leur sont dédiées. L'arsenal à notre disposition, spécifique ou non de la maladie, nous permet de prendre en charge avec beaucoup d'optimisme nos jeunes patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. AUGUSTIN M, RADTKE MA, GLAESKE G *et al.* Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*, 2015;231:35-40.
2. PETERS AS, KELLBERGER J, VOGELBERG C *et al.* Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2010;126:590-595.
3. CALZAVARA-PINTON P, BELLONI FORTINA A, BONAMONTE D *et al.* Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDEmaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health (ADOI), the Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP), the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP). *G Ital Dermatol Venereol*, 2020 May 21. doi: 10.23736/S0392-0488.20.06654-7.
4. JULIÁN-GÓZALEZ RE, OROZCO-COVARRUBIAS L, DURÁN-MCKINSTER C *et al.* Less common clinical manifestations of atopic dermatitis: prevalence by age. *Pediatr Dermatol*, 2012;29:580-583.
5. IRVINE AD, MINA-OSORIO P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide. *Br J Dermatol*, 2019;181:895-906.
6. MAHÉ E. *La peau*. In Médecine et santé de l'adolescent. Geraldin P, Boudailliez B, Duverger P, eds. Elsevier Masson, 2019; p. 138-141.
7. CHAVIGNY JM, DA-CHAVIGNY C. *Arrête de te gratter! Mode d'emploi pour gérer l'eczéma atopique*. Editions Edilivre, 2016.
8. WOLLENBERG A, BARBAROT S, BIEBER T *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018; 32:850-878.
9. LAUNOIS R, EZZEDINE K, CABOUT E *et al.* Importance of out-of-pocket costs for adult patients with atopic dermatitis in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:1921-1927.
10. SOYER OU, AKSOY I, DALLAR Y. The use of alternative medicine in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2013;41:275-276.
11. LIN YK, CHANG SH, YANG CY *et al.* Efficacy and safety of indigo naturalis ointment in Treating Atopic Dermatitis: A randomized clinical trial. *J Ethnopharmacol*, 2020;250:112477.
12. KANG SJ, CHO HB, Jo EH *et al.* Efficacy and safety of So-Cheong-Ryong-Tang in patients with atopic dermatitis and respiratory disorders: Study protocol of a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 2020;99:e18565.
13. KONG S, KOO J, LIM SK. Associations between Stress and Physical Activity in Korean Adolescents with Atopic Dermatitis Based on the 2018-2019 Korea Youth Risk Behavior Web-Based Survey. *Int J Environ Res Public Health*, 2020;17:8175.
14. GUGLIELMO A, SECHI A, PATRIZI A *et al.* Head and neck dermatitis, a subtype of atopic dermatitis induced by *Malassezia* spp: Clinical aspects and treatment outcomes in adolescent and adult patients. *Pediatr Dermatol*, 2020 Nov 6. doi: 10.1111/pde.14437
15. SIMPSON EL, PALLER AS, SIEGFRIED EC *et al.* Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:44-56.
16. SILVERBERG JI, YOSIPOVITCH G, SIMPSON EL *et al.* Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:1328-1336.
17. PALLER AS, BANSAL A, SIMPSON EL *et al.* Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol*, 2020;21:119-131.
18. PALLER AS, SIEGFRIED EC, THAÇI D *et al.* Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83: 1282-1293.
19. GOUJON C, VIGUIER M, STAUMONT-SALLÉ D *et al.* Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018;6: 562-569.
20. GOUJON C, NICOLAS JF, NOSBAUM A. Methotrexate in atopic eczema. Comments to: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:e154-e155.
21. REICH K, KABASHIMA K, PERIS K *et al.* Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2020; 156:1333-1343.
22. LAVAUD J, MAHÉ E. Proactive treatment in childhood psoriasis. *Ann Dermatol Venereol*, 2020;147:29-35.
23. BEYTOUT Q, PEPIOT J, MARUANI A *et al.* Impact de l'épidémie de Covid-19 sur le psoriasis de l'enfant en France. *Ann Dermatol Venereol*, 2020; 147(12 Supl):A200-201.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: Sanofi, Lilly.

I Revues générales

Prise en charge concertée du rhumatisme psoriasique au sein d'une consultation mixte rhumatologie-dermatologie

RÉSUMÉ : La consultation mixte rhumatologie-dermatologie mise en place au CHU d'Amiens depuis 2008 s'inscrit dans l'objectif d'optimiser la collaboration entre ces deux disciplines pour améliorer la prise en charge des maladies inflammatoires ou systémiques cutané-articulaires. Cette approche collaborative est particulièrement fructueuse pour le traitement du rhumatisme psoriasique. Outre l'amélioration du diagnostic précoce du rhumatisme psoriasique, la décision thérapeutique dépend de la contribution de chacune des deux disciplines en s'appuyant sur l'expérience clinique, les recommandations établies par les sociétés savantes de rhumatologie et de dermatologie, et le développement continu de nouvelles thérapeutiques.



G. CHABY, I. DESAILLY-HENRY

Service de Dermatologie,
Hôpital Nord, CHU d'AMIENS;
Service de Rhumatologie,
Hôpital Nord, CHU d'AMIENS.

Le rhumatisme psoriasique (RPso) constitue la plus fréquente des comorbidités susceptibles d'affecter les patients atteints de psoriasis [1]. Le retard diagnostique du RPso, qui demeure malheureusement encore fréquent, est préjudiciable car, contrairement à l'atteinte cutanée qui est réversible, le RPso peut aboutir à des dommages définitifs des articulations et des enthèses [2, 3]. La découverte d'un rhumatisme psoriasique justifie par ailleurs la recherche et la prise en charge des comorbidités cardiovasculaires [4, 5]. En outre, c'est un rhumatisme particulier par l'hétérogénéité de sa présentation clinique, ce qui rend son diagnostic complexe surtout en présence d'un début monomorphe.

Comment confirmer le diagnostic ?

En pratique, il revient très souvent au dermatologue de dépister, chez un patient suivi pour un psoriasis, les symptômes

qui motivent l'avis d'un rhumatologue et différents questionnaires sont à sa disposition pour faciliter ce dépistage (cf. article du Dr Ziad Reguiâi in *Réalités thérapeutiques en Dermato-vénérologie* n° 296).

En présence de douleurs articulaires périphériques inflammatoires, le dermatologue peut prescrire, avant le rendez-vous en consultation mixte, un dosage de la VS et de la CRP, des FAN, des facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-CCP ainsi que des radiographies des articulations concernées. En cas de douleurs articulaires axiales, le bilan de première intention comprend une VS, une CRP et des radiographies du bassin de face et du rachis face/profil.

Certains patients souffrant d'un rhumatisme inflammatoire chronique sont adressés par leur rhumatologue en consultation mixte pour ne pas passer à côté de lésions de psoriasis. Les éléments caractéristiques du psoriasis visibles sur les zones bastions peuvent en effet manquer et il est alors nécessaire de faire

VOIE ORALE



XELJANZ 
[citrate de tofacitinib]
5 mg comprimés pelliculés

EFFICACITÉ RAPIDE & MAINTENUE

1^{er} inhibiteur de JAK* à disposition
des dermatologues hospitaliers
dans le rhumatisme psoriasique¹

Réponse clinique
dès la **2^e semaine**²

Données cliniques
disponibles sur
plus de 9 ans^{3**}

Plus de **200 000**
patients traités^{4**}

XELJANZ en association au MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD^o) antérieur.

Place dans la stratégie thérapeutique¹ : la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de XELJANZ (tofacitinib) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF.

MÉDICAMENT D'EXCEPTION, PRESCRIPTION EN CONFORMITÉ AVEC LA FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur <http://www.signalement-sante.gouv.fr>.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellements réservés aux spécialistes en rhumatologie et en dermatologie. Remb. Séc. Soc. à 65% selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique). Collect.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

* AMM obtenue le 25/06/18. ** Toutes indications confondues. ° Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

1. Avis de la Commission de Transparence XELJANZ du 5 décembre 2018. 2. RCP XELJANZ. Délais d'apparition de la réponse clinique dès la 2^e semaine dans les études OPAL Broaden et OPAL Beyond. 3. ORAL Sequel. Wollenhaupt J et al. *Arthritis Research & Therapy* 2019;21(1):89. 4. Données internes Pfizer Inc, New York, NY.



I Revues générales

appel à l'expertise du dermatologue pour rechercher "les signes cachés" du psoriasis au niveau des ongles, des plis, de la région anale et des organes génitaux, des conduits auditifs externes et du cuir chevelu.

Le RPso présente un large spectre clinique musculo-squelettique. Ses expressions sont très diverses, tantôt périphériques, symétriques ou asymétriques, tantôt axiales, parfois localisées uniquement au niveau des interphalangiennes distales, ou encore essentiellement localisées aux enthèses.

La complexité du diagnostic est également liée à l'absence de biomarqueur spécifique du RPso. La CRP n'est élevée qu'en cas de poussée polyarticulaire évolutive, les facteurs rhumatoïdes et anti-CCP sont habituellement absents mais il existe de "faux" positifs, l'HLA-B27 est présent dans 20 à 50 % des cas suivant la forme. Par ailleurs, nous observons fréquemment que les signes radiographiques caractéristiques du RPso (association de lésions destructrices et reconstructrices) sont inconstants, *a fortiori* au stade précoce du RPso. Nous prescrivons fréquemment une échographie qui s'est imposée comme un outil indispensable à l'heure actuelle. Elle permet l'exploration dynamique de plusieurs articulations lors d'un même examen. L'échographie va permettre de visualiser les lésions spécifiques de RPso telles l'enthésite des extenseurs des doigts, l'œdème des tissus mous.

Le recours à l'IRM, beaucoup moins accessible que l'échographie, demeure utile en cas d'expression axiale. L'IRM permet de rechercher en particulier une sacro-iliite qui sera plutôt unilatérale en cas de RPso et montrera une atteinte inflammatoire du rachis cervico-dorsal.

Nous utilisons habituellement les critères CASPAR pour classer un rhumatisme inflammatoire chronique comme un RPso. Un score de 3 points sur 5 items permet de porter le diagnostic de RPso. Il

est important de souligner que cette classification présuppose l'existence d'une atteinte inflammatoire axiale, périphérique ou enthésitique. La valeur accordée aux manifestations dermatologiques, ainsi qu'à celle des lésions de formation osseuse justa-articulaires, est notable. Précisons toutefois qu'aucune étude n'a permis jusqu'à présent de valider ces critères en tant que critères diagnostiques. En conséquence, l'interaction entre le dermatologue et le rhumatologue ainsi que l'expérience clinique sont en pratique très importantes pour appréhender le diagnostic de RPso.

Quels sont les diagnostics différentiels ?

Des douleurs articulaires chez un patient atteint de psoriasis ne sont pas synonymes obligatoirement de RPso. Les diagnostics différentiels sont nombreux et peuvent coexister avec un psoriasis. Il s'agit surtout de la polyarthrite rhumatoïde et des autres spondylarthropathies mais également de l'arthrose.

En ce qui concerne la polyarthrite rhumatoïde, l'anamnèse, l'atteinte proximale des articulations digitales (les articulations interphalangiennes distales sont souvent épargnées dans la polyarthrite rhumatoïde contrairement au RPso), son caractère symétrique, la présence d'anticorps anti-CCP et de facteur rhumatoïde, les signes radiologiques et échographiques permettent d'affirmer le diagnostic.

La distinction entre un rhumatisme psoriasique et une arthrose digitale érosive touchant les interphalangiennes distales est parfois difficile et repose sur le caractère plus érosif et reconstructeur du rhumatisme psoriasique et une atteinte en général plus focale au cours de l'arthrose.

Les affections microcristallines, notamment la goutte, peuvent parfois être évoquées, le psoriasis étant un facteur de risque de goutte. L'échographie arti-

culaire a une valeur très importante, elle peut permettre de visualiser des images typiques ("signe du double contour").

Une autre pathologie, souvent sous-estimée dans la littérature, peut se présenter lors de ces consultations communes : la fibromyalgie ou syndrome douloureux diffus. Le diagnostic est un diagnostic d'élimination, il n'y a aucun marqueur biologique ni radiologique. Les patients ressentent des douleurs mal systématisées, des troubles du sommeil et de l'humeur. L'examen clinique retrouvera des douleurs lorsqu'on exerce une pression aux points d'insertion de certains tendons (points d'allodynie).

Quelles sont les recommandations pour la prise en charge du rhumatisme psoriasique ?

Les objectifs thérapeutiques du RPso reposent sur le contrôle rapide de l'inflammation, de la douleur, sans oublier la prise en compte des comorbidités (**tableau 1**). Les notions de traitement cible ("*treat to target*") et de surveillance rapprochée, avec comme objectifs la suppression de l'inflammation et la rémission, se sont imposées parmi les principes de la prise en charge du RPso. Cette stratégie est essentiellement issue de l'étude TICOPA qui a inclus 206 patients atteints de formes récentes de RPso et a comparé un traitement soit de type standard, soit de type contrôle étroit avec intensification du traitement selon un algorithme préétabli. À la semaine 48, la réponse ACR 20 était atteinte par 62 % des patients du groupe "contrôle étroit" contre 44 % dans le groupe traitement standard ($p = 0,019$) [6]. Ces résultats impliquent pour les cliniciens de se fixer un objectif thérapeutique suffisamment exigeant à court terme avec des stratégies d'intensification adaptées.

Le praticien dispose en 2020 de nombreuses options pour le traitement de

fond du RPso. L'arsenal thérapeutique comprend, d'une part, les traitements conventionnels synthétiques (csDMARD) comme le méthotrexate, la sulfasalazine ou le léflunomide (en sachant que ces deux derniers ne sont pas pertinents en cas d'atteinte cutanée) et, d'autre part, les biothérapies, en premier lieu desquelles plusieurs anti-TNF (étanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab). D'autres biothérapies ont été approuvées plus récemment, inhibant les voies de l'IL12/23 (ustekinumab) et de l'IL17A (secukinumab, ixekizumab). Enfin, les DMARD synthétiques ciblés, les anti-JAK (tofacitinib) et inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (aprémilast) complètent cet arsenal thérapeutique.

Si ces médicaments ont prouvé leur efficacité contre placebo, les études comparatives face/face sont rares dans le RPso. Les deux essais randomisés publiés les plus récents concernent la comparaison adalimumab avec un anti-IL17 (secukinumab et ixekizumab) et indiquent une meilleure efficacité de ces derniers sur l'anti-TNF d'après le critère composite PASI 100 + ACR 50 [7, 8].

Plusieurs recommandations thérapeutiques ont été publiées ces dernières années sur le RPso, en particulier par la Société française de rhumatologie en 2018 et la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) dont la dernière

Les objectifs thérapeutiques du rhumatisme psoriasique

- Lutter contre la douleur et améliorer la qualité de vie.
- Contrôler l'inflammation articulaire et restaurer les capacités fonctionnelles.
- Prévenir les dommages structuraux (érosion et/ou ankylose).
- Contrôler l'atteinte cutanée et les atteintes d'organes éventuellement associées (uvéite, MICI).
- Prévenir le risque cardiovasculaire.

Tableau I.

POINTS FORTS

- Les présentations cliniques et radiologiques polymorphes au début de la maladie rendent le diagnostic du rhumatisme psoriasique difficile.
- L'introduction précoce d'un traitement de fond augmente les chances de rémission.
- Les consultations mixtes rhumatologie-dermatologie permettent d'optimiser le parcours de soins des patients et d'adapter le traitement au profil de chaque patient en tenant compte de ses comorbidités et des avancées thérapeutiques constantes.

mise à jour date de 2019 [9, 10]. Elles précisent notamment la place à accorder aux traitements les plus récents (anti-IL17, DMARD ciblés).

En résumé, les consignes présentées aux cliniciens sont les suivantes :

- chez les patients présentant une atteinte articulaire faiblement active, les AINS ± injections de glucocorticoïdes peuvent être utilisés en première intention uniquement à visée symptomatique. Il ne s'agit pas d'un traitement de fond ;
- en cas d'échec des AINS ou chez les patients avec une polyarthrite psoriasique, un csDMARD doit être débuté rapidement ;
- chez les patients avec arthrite périphérique et réponse inadéquate à au moins un csDMARD, une biothérapie doit être débutée. Les recommandations ne font pas de distinction entre anti-TNF, anti-IL17 et anti-IL12/23 ;
- chez les patients avec atteinte axiale prédominante, pour lesquels la réponse aux AINS est insuffisante, un traitement par biothérapie doit être envisagé, de préférence un anti-TNF en première intention ;
- le recours à un anti-JAK est réservé aux patients avec arthrite périphérique, en échec à un csDMARD et à au moins une biothérapie, et lorsqu'une autre biothérapie n'est pas appropriée ;
- l'aprémilast peut s'envisager dans des situations de contre-indication aux bio-

thérapies, dans les formes non sévères et peu actives.

Comment choisir le traitement adapté en fonction du patient ?

Rencontrer les patients en consultation conjointe, le même jour, en un même lieu, est une bonne solution pour donner du temps à l'échange. L'explication sur l'évolution de la pathologie, le pronostic fonctionnel, les options thérapeutiques et la recherche d'une décision partagée avec le patient sont des principes mis en avant dans les recommandations de l'EULAR. La découverte d'un RPso est aussi l'occasion d'identifier l'ensemble des comorbidités qui peuvent influencer le choix des traitements : syndrome métabolique, stéatose hépatique, consommation d'alcool ou de tabac, syndrome dépressif, uvéites, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

En pratique, notre choix thérapeutique se fonde sur l'étendue de l'atteinte cutanée, de la présentation articulaire et des comorbidités présentes (**tableau II**).

Nous employons les AINS uniquement pour soulager l'inflammation en cas d'atteinte articulaire limitée associée à un psoriasis léger répondant bien aux topiques. Les AINS peuvent, dans certains cas, avoir une valeur de test thérapeutique utile pour conforter l'hy-

Revue générale

Principes généraux du traitement du rhumatisme psoriasique : implications pratiques

- Le méthotrexate est le traitement de fond de première intention chez les patients atteints de RPso avec un psoriasis cutané. La posologie varie de 15 mg/semaine à 25 mg/semaine.
- Dans les formes à prédominance axiale, le recours en première intention à une biothérapie doit s'envisager rapidement.
- Les anti-TNF sont proposés sur la même ligne que les anti-IL17 et anti-IL23 d'après les dernières recommandations rhumatologiques.
- Le choix de la première biothérapie est guidé par le profil du patient :
 - anti-TNF encore souvent préféré si atteinte axiale ;
 - anti-IL12/23 ou anti-IL17 envisagés d'emblée lorsque l'atteinte cutanée prédomine sur l'atteinte articulaire (à fortiori en cas d'arthrite périphérique ou d'enthésite) ;
 - adalimumab ou infliximab en cas d'uvéite associée ;
 - adalimumab ou infliximab ou ustekinumab en cas de MICI associée.

Tableau II.

pothèse d'une origine inflammatoire des douleurs articulaires. Toutefois, ils ne modifient pas le cours de la maladie et ne préviennent pas le développement des érosions et destructions articulaires.

En cas d'atteinte articulaire périphérique prédominante, le méthotrexate est le traitement de première intention chez les patients atteints de RPso avec atteinte cutanée. La posologie minimale est de 15 mg/semaine, jusqu'à une dose de 25 mg/semaine, en préférant la forme injectable qui possède une meilleure biodisponibilité que la forme *per os*. Le méthotrexate est également utilisé en première intention en cas de psoriasis unguéal.

En cas d'échec du méthotrexate, le choix de la biothérapie se porte en première intention, d'après le recul dont nous disposons et notre expérience, sur un anti-TNF. Cependant, dans les situations où le psoriasis est particulièrement sévère et prédomine sur l'atteinte articulaire, nous pouvons privilégier les anti-IL17 et anti-IL12/23 qui ont démontré une meilleure efficacité sur le psoriasis que les anti-TNF.

Pour les formes axiales avec un psoriasis modéré à sévère, nous proposons souvent d'emblée une biothérapie et nous envisageons le plus souvent un anti-TNF en première ligne.

L'efficacité de l'aprémilast et des anti-JAK nous paraît limitée et nous les

conseillons en cas de contre-indication aux biothérapies et si possible en association avec le méthotrexate.

L'association des csDMARD aux anti-TNF dans le rhumatisme psoriasique est très controversée. Les études randomisées contrôlées des 5 anti-TNF n'ont pas retrouvé de différence d'efficacité significative entre la monothérapie et l'association [11]. Toutefois certains registres suggèrent que l'association MTX et anti-TNF augmente le taux de maintien, particulièrement avec les anticorps monoclonaux. En outre, nous constatons que l'effet combiné biothérapie + méthotrexate est parfois plus efficace que la biothérapie seule sur les manifestations cutanées ou articulaires et fait partie de nos stratégies d'intensification thérapeutique.

En cas de survenue d'une grossesse chez une patiente sous biothérapie nous pouvons opter pour la poursuite de la biothérapie jusqu'au 3^e trimestre en fonction de la sévérité de l'atteinte inflammatoire après concertation avec son gynécologue.

Les bénéfices d'une consultation mixte

Les consultations mixtes rhumatologie-dermatologie sont un modèle collaboratif plébiscité par plusieurs équipes internationales [12, 13]. Le RPso consti-

tue de loin le motif le plus fréquent de ces consultations [14]. Elles permettent d'optimiser le parcours de soins des patients, grâce à une expertise croisée qui permet un diagnostic précis, et d'éviter les retards de prise en charge, améliorant ainsi la qualité de vie des patients. Elles sont appréciées par les patients pour le gain de temps, l'économie des examens et la prise en charge globale de leur pathologie. Ces consultations communes sont par ailleurs une source supplémentaire de motivation professionnelle, le moyen d'améliorer sa formation médicale au contact d'autres disciplines, tout en favorisant le développement de la recherche et l'innovation.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALINAGHI F, CALOV M, KRISTENSEN LE *et al*. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80:251-265.
2. HAROON M, GALLAGHER P, FITZGERALD O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2015;74:1045-1050.
3. VILLANI AP, ROUZAUD M, SEVRAN M *et al*. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:242-248.
4. PELUSOA R, CASOA F, TASSOA M *et al*. Cardiovascular Risk Markers and Major Adverse Cardiovascular Events in Psoriatic Arthritis Patients. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 2018;13:199-209.
5. TAM LS, TOMLINSON B, CHU TT *et al*. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls: the role of inflammation. *Rheumatol Oxf Eng*, 2008;47:718-723.
6. COATES LC, MOVERLEY AR, McPARLAND L *et al*. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2015;386:2489-2498.
7. SMOLEN JS, MEASE P, TAHIR H *et al*. Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the effi-

- cacy and safety of ixekizumab *versus* adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52. *Ann Rheum Dis*, 2020;0:1-10.
8. McINNES IB, BEHRENS F, MEASE PJ *et al*. Secukinumab *versus* adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet*, 2020;395:1496-1505.
 9. WENDLING D, LUKAS C, PRATI C *et al*. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*, 2018;85:275-284.
 10. GOSSEC L, BARALIAKOS X, KERSCHBAUMER A *et al*. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*, 2020;79:700-712.
 11. MEASE PJ, GLADMAN DD, RITCHLIN CT *et al*. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis; results of a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2005;52:3279-3289.
 12. SOLEYMANI T, REDDY SM, COHEN JM *et al*. Early recognition and treatment heralds optimal outcomes: the benefits of combined rheumatology-dermatology clinics and integrative care of psoriasis and psoriatic arthritis patients. *Curr Rheumatol Rep*, 2017;20:1.
 13. GRATACOS-MASMITJA J, LUELMO-AGUILAR J, ZARCO-MONTEJO P *et al*. Points to consider in the foundation of multidisciplinary and a systematic review of the literature. *Adv Ther*, 2017;33:2150-2159.
 14. MODY E, HUSNI ME, SCHUR P *et al*. Multidisciplinary evaluation of patients with psoriasis presenting with musculoskeletal pain: a dermatology rheumatology clinic experience. *Br J Dermatol*, 2007;157:1050-1051.

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

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

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

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

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

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



Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

Règlement

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

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

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

I Revues générales

Inhibiteurs de JAK en dermatologie (en dehors de la DA)

RÉSUMÉ : La mise en évidence de profils cytokiniques dans les dermatoses inflammatoires permet le développement de thérapeutiques ciblées dont font partie les inhibiteurs de JAK. La révolution thérapeutique est attendue dans la pelade et le vitiligo avec des résultats encourageants d'études de phase II dans ces pathologies où les besoins thérapeutiques sont importants. Dans le psoriasis, les anti-TYK2 semblent prometteurs. Des essais sont en cours dans les connectivites, la réaction du greffon contre l'hôte... en vue de confirmer des résultats encourageants dans des séries de cas et études ouvertes.



A.-C. FOUGEROUSSE
Service de Dermatologie, HIA Begin,
SAINT-MANDÉ.

Pourquoi les développements en dermatologie ?

La classification des dermatoses a longtemps reposé uniquement sur l'aspect clinique et histologique. Les progrès de l'analyse moléculaire et de l'immunologie ont permis des avancées considérables sur le plan physiopathologique avec mise en évidence de "profils cytokiniques" dans de nombreuses dermatoses chroniques, puis des avancées thérapeutiques avec le développement de biomédicaments ciblant ces cytokines, leur récepteur ou leur voie de signalisation. La voie JAK/STAT est une voie commune de signa-

lisation pour de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL2, IL12, IL23) ou pro-fibrosantes (TGF bêta) dont on connaît l'implication en dermatologie. Une combinaison de JAK est spécifique d'un signal inducteur cytokinique (**tableau I**) [1].

Dans quelles pathologies ? Avec quel mode d'action ?

La **figure 1** illustre les développements cliniques et l'efficacité connue à ce jour des inhibiteurs de JAK oraux et topiques en dermatologie [2]. Un article spécifique de cette série sur les JAK, que

Association des combinaisons de protéines JAK avec le profil cytokinique correspondant.

Cytokines	Récepteurs	Couple JAK	Pathologies impliquées
Interférons de type 1 et IL10	IFNAR, IFNBR, IL-10R...	JAK1/TYK2	Lupus érythémateux, interféronopathies de type I
Interféron gamma	IFNGR...	JAK1/JAK2	Sarcoïdose, psoriasis, MICI, PR, lupus
IL2, IL4, IL7, IL9, IL15, IL21	Famille de l'IL-2R	JAK1/JAK3	Lupus, Behçet, alopecie, psoriasis
IL3, IL5	IL-3R, IL-5R	JAK1/JAK2	GVH, dermatite atopique
IL12, IL22, IL23	Famille de l'IL-12R	JAK2/TYK2	Psoriasis, SpA, sarcoïdose, sclérose en plaques, MICI
IL6, IL13, IL31	Famille de l'IL-6R	JAK1/JAK2/TYK2	Maladie de Still, Behçet, HLH, Horion

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; GVH : Graft versus Host/maladie du greffon contre l'hôte ; SpA : spondylarthrite ankylosante ; HLH : hémophagocytose lymphohistiocytaire.

Tableau I.

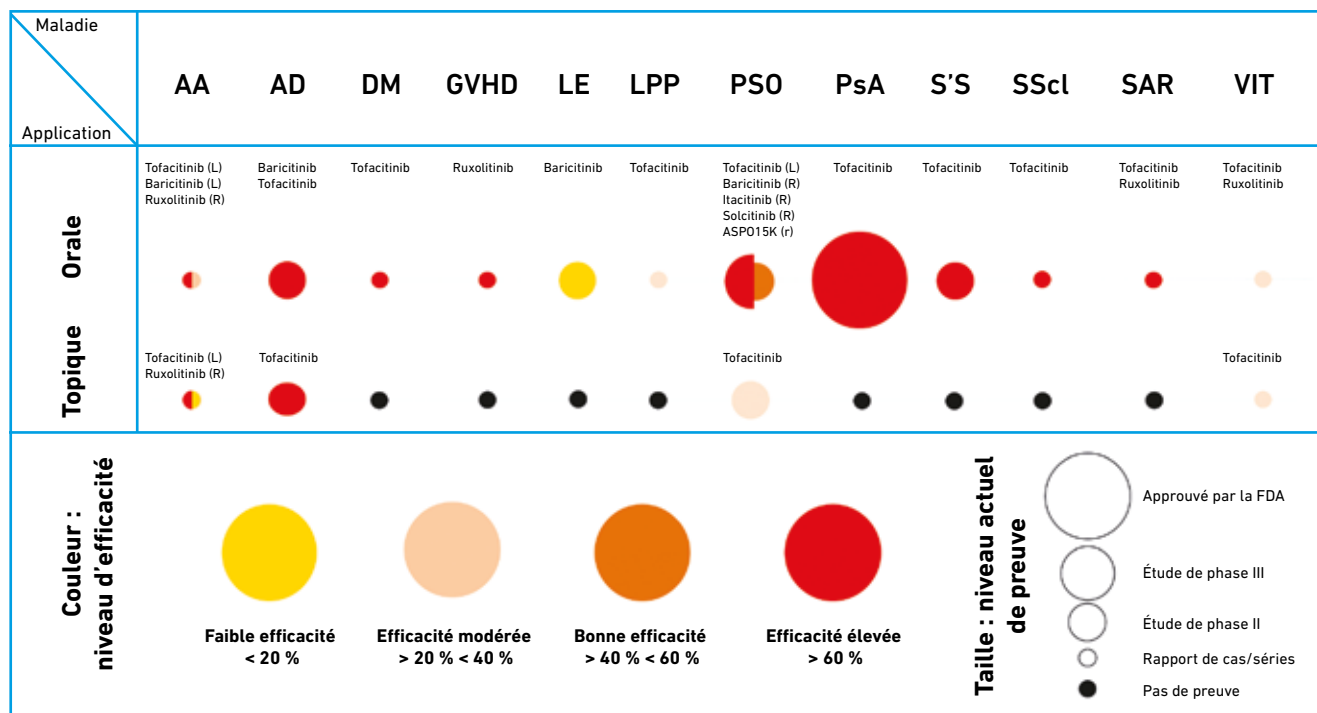


Fig. 1.

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie a publié dans son numéro de décembre, est consacré aux inhibiteurs de JAK en cours de développement dans la dermatite atopique, ils ne seront donc pas abordés ici.

1. Psoriasis

Les cytokines impliquées dans la physiopathologie du psoriasis sont nombreuses : TNF alpha, IL23, IL17, mais également IL1-bêta, IL6, IL22, IFN alpha/gamma...

>>> Le tofacitinib (anti-JAK1/3) a été évalué dans le psoriasis avec, dans un essai de phase III, un taux de réponse PASI 75 à la semaine 12 de 63,6 % dans le groupe 10 mg/jour, non inférieur à l'étanercept 50 mg x 2/semaine [3]. Il n'a cependant pas d'AMM en France dans cette indication, mais en association au méthotrexate pour les rhumatismes psoriasiques en échec à un traitement de fond antirhumatismal antérieur. Le développement du baricitinib (anti-JAK1/2) n'a pas dépassé les essais de

phase II dans cette indication avec des taux de PASI 75 à la semaine 12 de 54 % pour la dose de 10 mg/jour [4].

>>> Un anti-TYK2, BMS-986165, a montré des résultats prometteurs dans un essai de phase II avec, pour la dose de 12 mg/jour, 75 % de patients atteignant un PASI 75 et 43 % un PASI 90 à la semaine 12 [5]. Des essais de phase III sont en cours pour cette molécule.

>>> Des inhibiteurs de JAK topiques sont en développement. Dans un essai de phase II le ruxolitinib (anti-JAK1/2) a montré une efficacité similaire au calcipotriène 0,005 % et au dipropionate de bétaméthasone 0,05 % [2].

2. Pelade

La physiopathologie de la pelade repose sur l'activation locale de lymphocytes T cytotoxiques sur un terrain génétique prédisposant. Sur le plan cytokinique, on note une augmentation de l'IFNγ et de l'IL15.

>>> Le tofacitinib (anti-JAK1/3) a fait l'objet de publications de séries de cas (posologie de 5 à 10 mg x 2/jour, parfois en association à une corticothérapie générale) avec une amélioration de plus de 50 % du score SALT (*Severity in Alopecia Tool*) chez 32 % à 100 % des patients selon les séries. Le tofacitinib topique semble moins prometteur [6].

>>> Les données concernant le ruxolitinib (anti-JAK1/2) reposent également sur des séries de cas et une étude ouverte avec des améliorations du score SALT/*baseline* autour de 90 %. Un essai de phase II concernant le ruxolitinib dérivé retrouvait une amélioration de plus de 50 % du score SALT chez 58 % des patients à la semaine 24. Le ruxolitinib topique a, lui, montré une efficacité limitée [6].

>>> Un essai de phase IIa incluant 142 patients a comparé l'efficacité de PF-06651600 (anti-JAK3) et PF-06700841 (anti-TYK2/JAK1) *versus* placebo avec une diminution du score

Revue générale

SALT à la semaine 24 par rapport à la *baseline* respectivement de 42,1 % et 53,4 % pour des pelades évoluant depuis moins de 3,5 ans [6].

>>> Des essais de phase III sont en cours pour PF-06651600 et le baricitinib.

3. Vitiligo

La physiopathologie du vitiligo fait principalement intervenir des cytokines des voies Th1 et Th17 (fig. 2) [7]. De petites cohortes de patients traités par tofacitinib ou ruxolitinib par voie topique suggèrent une efficacité supérieure au niveau du visage par rapport au corps. Une étude rétrospective utilisant le tofacitinib oral (5 ou 10 mg/jour) montre l'intérêt d'associer une photothérapie pour stimuler la repigmentation des lésions. Enfin, des essais de phase II sont en cours avec le ruxolitinib et ATI-502 (anti JAK1/3) par voie topique, et PF-06651600 (anti-JAK3) et PF-06700841 (anti-TYK2/JAK1) par voie orale [2].

4. Connectivites

● Lupus érythémateux systémique

Les principales cytokines impliquées dans le lupus érythémateux systémique

sont les IFN de type I (IFN α , β , λ , κ), dont les récepteurs sont associés au JAK (JAK1/TYK2), et l'IL6 [1].

Le baricitinib a montré son efficacité (mesurée par le SLEDAI-2K) dans un essai de phase II à la dose de 4 mg/jour. Un essai de phase III est en cours. Dans une petite série de 10 patients, le tofacitinib a amélioré les arthrites et le *rash*.

● Lupus cutané chronique

L'amélioration d'un cas de lupus engelure sous ruxolitinib prescrit pour une myélofibrose a été rapportée. Un essai de phase II est en cours avec le tofacitinib dans le lupus systémique et le lupus cutané. Un inhibiteur de JAK/SYK topique n'a pas montré d'efficacité en termes de diminution de la taille des lésions dans le lupus érythémateux chronique [1].

● Dermatomyosite

Même si la physiopathologie de la dermatomyosite n'est pas complètement élucidée, le rôle des IFN de type 1 est reconnu. Plusieurs observations rapportent l'efficacité du tofacitinib et du baricitinib dans des cas de dermatomyosite, avec ou sans atteinte pulmonaire, en échec aux traitements convention-

nels [1]. Une étude ouverte évaluant le tofacitinib dans des dermatomyosites en échec à la corticothérapie générale et à au moins un traitement systémique est en cours.

● Sclérodémie systémique

Le TGF β est impliqué dans les mécanismes fibrosants au cours de la sclérodémie systémique. Plusieurs observations ont mis en évidence une efficacité du tofacitinib sur l'atteinte cutanée et articulaire [1]. Un essai de phase I/II évaluant son efficacité sur l'atteinte cutanée diffuse a été mené, dont les résultats sont en attente.

L'efficacité du filgotinib est en cours d'évaluation dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.

● Réaction du greffon contre l'hôte

La réaction du greffon contre l'hôte (GVH) s'observe après transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou injections de lymphocytes du donneur. Sur le plan cutané, la GVH aiguë se manifeste par une éruption maculopapuleuse, un érythème pouvant évoluer vers une érythrodermie; au niveau histologique, on constate un infiltrat de cellules de type Th2. La GVH chronique présente un aspect lichénoïde ou sclérodermoïde, avec au niveau histologique un infiltrat de cellules de type Th1 et Th17 [2].

Des observations ont mis en évidence l'efficacité du ruxolitinib et du tofacitinib. Des essais de phase III sont en cours dans le traitement de la GVH avec le ruxolitinib et l'itacitinib (anti-JAK1), et des études de phase I avec l'itacitinib dans la prévention de la GVH [2].

● Lichen plan pilaire

Le tofacitinib a été évalué dans une série de 10 patients atteints de lichen plan pilaire avec une efficacité dans 8 cas à la dose de 10 mg/jour en monothérapie ou en association au traitement de fond

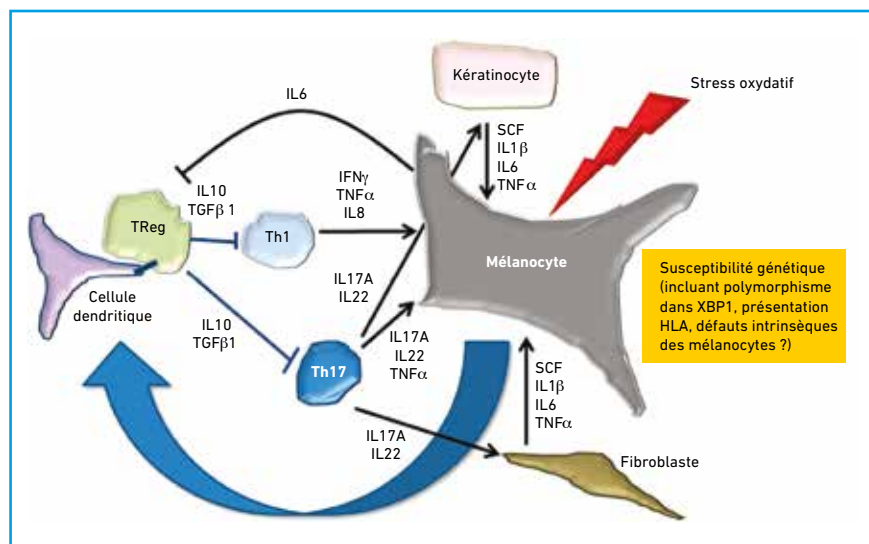


Fig. 2 : Relargage d'antigènes mélanocytaires. Modulation de la présentation des antigènes mélanocytaires.

POINTS FORTS

- Voie JAK/STAT : voie commune de signalisation pour des cytokines pro-inflammatoires ou pro-fibrosantes.
- Anti-TYK2 prometteur dans le psoriasis avec, dans les essais de phase II, 43 % de PASI 90 à la semaine 12.
- Essais de phase III en cours dans la pelade, le lupus érythémateux systémique et la réaction du greffon contre l'hôte, en vue de confirmer les résultats prometteurs des phases II.
- Développement moins avancé dans le vitiligo, où l'association à la photothérapie semble nécessaire à la repigmentation.

antérieur du patient. Son efficacité peut s'expliquer par le rôle de l'IFN γ dans cette pathologie [8].

● Granulomatoses cutanées

L'IFN γ possède un rôle critique dans la formation des granulomes, expliquant l'intérêt des inhibiteurs de JAK dans ces pathologies.

Le tofacitinib a été utilisé dans plusieurs cas de sarcoïdose cutanée modérée à sévère avec une amélioration quasi complète des lésions chez l'ensemble des patients, de même que dans un cas de granulome annulaire généralisé et dans un cas de nécrobiose lipéidique sévère [9].

Des résultats du même type ont été observés avec le ruxolitinib dans deux cas de sarcoïdose et un cas de nécrobiose lipéidique.

5. Autres

L'efficacité du tofacitinib et du ruxolitinib a été rapportée sur les manifestations cutanées de syndromes hyperéosino-

philiques idiopathiques ou lymphoïdes (éruption et prurit) ainsi que sur l'éosinophilie dans une série de 5 patients [10].

L'efficacité du ruxolitinib a été rapportée dans un cas de *Pyoderma gangrenosum* associé à une maladie de Vaquez en échec à de multiples lignes thérapeutiques [11].

Le ruxolitinib a également été utilisé dans un cas d'urticaire chronique spontanée (en échec aux traitements conventionnels) associée à une myélofibrose [12].

Des essais de phase II sont en cours dans l'hydradénite suppurée avec INCB054707 (anti-JAK1) [2].

BIBLIOGRAPHIE

1. EL JAMMAL T, GERFAUD-VALENTIN M, SÈVE P *et al.* Les inhibiteurs de JAK : perspectives pour la médecine interne. *Rev Med Interne*, 2019;40:816-825.
2. SOLIMANI F, MEIER K, GHORESCHI K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in Dermatology. *Front Immunol*, 2019;10:2847.
3. BACHELEZ H, VAN DE KERKHOFF PC, STROHAL R *et al.* Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2015;386:552-561.
4. PAPP K, MENTER MA, RAMAN M *et al.* A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus Kinase (JAK)1/JAK2 inhibitor, in patient with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*, 2016;174:1266-1276.
5. PAPP K, GORDON K, THAÇI D *et al.* Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N Engl J Med*, 2018;379:1313-1321.
6. ISMAIL FF, SINCLAIR R. JAK inhibition in the treatment of alopecia areata: a promising new dawn? *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020;13:43-51.
7. PASSERON T, ORTONNE JP. Activation of the unfolded protein response in vitiligo: the missing link? *J Invest Dermatol*, 2012;132:2502-2504.
8. YANG CC, KHANNA T, SALLEE B *et al.* Tofacitinib for the treatment of lichen planopilaris: A case series. *Dermatol Ther*, 2018;31:e12656.
9. DAMSKY W, THAKRAL D, McGEARY MK *et al.* Janus kinase inhibition induces disease remission in cutaneous sarcoidosis and granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:612-621.
10. KING B, LEE AI, CHOI J. Treatment of Hypereosinophilic Syndrome with Cutaneous Involvement with the JAK Inhibitors tofacitinib and ruxolitinib. *J Invest Dermatol*, 2017;137:951-954.
11. NASIFOGLU S, HEINRICH B, WELZEL J. Successful therapy for pyoderma gangrenosum with a Janus kinase 2 inhibitor. *Br J Dermatol*, 2018;179:504-505.
12. FUKUNAGA A, ITO M, NISHIGORI C. Efficacy of Oral Ruxolitinib in a Patient with Refractory Chronic Spontaneous Urticaria. *Acta Dermatol Venereol*, 2018;98:904-905.

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

I Revues générales

Psoriasis et grossesse : paroles de patientes

RÉSUMÉ : Parvenir à une solution thérapeutique satisfaisante et surmonter les diverses appréhensions intimes et affectives dues à la détérioration de l'image de soi dans cette maladie affichante sont deux facteurs déterminants pour envisager la vie sexuelle que l'on désire. Et tout naturellement vient le désir d'enfant. Mais une grossesse ne va-t-elle pas venir remettre en question les résultats obtenus après une bataille parfois longue et difficile contre le psoriasis ? De plus, la question de la transmission de la maladie et de la santé de l'enfant ainsi que celle du déroulement de la grossesse et de l'allaitement se posent, dans un contexte d'informations sans guidance, concernant les traitements et leur compatibilité avec la santé de la mère et de l'enfant...



R. AUBERT
Présidente de France Psoriasis.

Selon le projet “Objectifs Peau”, 26,21 % des Français souffrant de psoriasis sont des femmes entre 18 et 45 ans. Ainsi, la prévalence du psoriasis chez les femmes de 18 à 45 ans est de 4,69 %, soit **726 000 Françaises** (extrapolation des données Insee 01/2018), ce qui donne la mesure de l'importance de la population concernée par cette problématique.

À tout âge, quel que soit le sexe, la qualité de vie est très impactée par le psoriasis, qu'il soit cutané ou rhumatismal. Une vie souvent vécue entre honte et rejet pour cette maladie à double fardeau : affichante sur un organe offert au regard de l'autre et douloureuse par ses localisations. Objet de graves préjugés (contagiosité, déficit d'hygiène, suspicion de déséquilibre mental...) qui parasitent notre relation à l'autre, le psoriasis ne suscite généralement pas d'empathie. Cette image sociale très détériorée, allant parfois jusqu'au rejet, a évidemment un impact fort sur la vie professionnelle, sociale, affective... (**encadré 1**).

Être atteint du psoriasis, c'est vivre une **sexualité perturbée** dans plus de 2/3 des

cas. Pour une femme, c'est une **atteinte lourde à sa féminité** et une dégradation de l'image de soi qui ne facilitent pas ses relations intimes et amoureuses. Et l'étude “Les jeunes et le Pso 2019” montre qu'il n'est pas facile d'aborder le sujet, considéré comme tabou tant par les médecins que par les patientes... Mais, aujourd'hui, même si c'est parfois un peu long, un parcours de soins bien mené avec le dermatologue conduit à une alliance thérapeutique gagnante, avec des solutions personnalisées adaptées à chaque patiente. Dans ce contexte, être enfin “blanchie”, délivrée de ce fardeau, c'est aller vers une restauration de l'image de soi, être plus à l'aise dans sa vie de couple et avoir envie de mener une vie de famille. Pourquoi, alors, ne pas envisager d'avoir un enfant ?

Psoriasis et désir d'enfant : une remise en question

Quand, enfin, une solution thérapeutique satisfaisante est mise en place, que la patiente a retrouvé confiance en elle, **on craint de remettre en jeu des résultats positifs et des victoires qu'on a parfois**

Quelques chiffres pour objectiver...

Voici quelques données qui objectivent les freins dus au psoriasis dans la vie intime des malades, recueillis lors d'enquêtes de perception :

>>> Des conditions relationnelles et des rejets qui ne favorisent pas l'accès à une vie amoureuse :

- Soit parce que l'image de soi du psoriasique est très détériorée : 33 % des psoriasiques éprouvent de la honte par rapport à leur maladie*.
- Soit par le rejet qu'il (elle) inspire à l'autre sexe :
 - 29 % des Français refuseraient de "faire la bise" à une personne atteinte de psoriasis** ;
 - 11 % des Français refuseraient d'avoir des relations sexuelles avec une personne atteinte de psoriasis et 51 % des réticences, soit près des 2/3 qui manifestent une appréhension forte** ;
 - dans le cas où la conjointe déclarerait un psoriasis, 38 % des hommes non psoriasiques déclarent que cela remettrait en cause le fait de poursuivre la vie commune**.

>>> La difficulté d'aborder la vie de couple et la sexualité :

- dans 20 % des cas, la maladie de peau a eu au moins une répercussion sur le couple*** ;
- 49 % des malades (et 38 % de leurs proches) estiment que le psoriasis est source de tension dans le couple* ;
- 71 % des personnes souffrant de psoriasis évoquent des troubles sexuels liés à leur pathologie**** ;
- chez les jeunes, 64 % pensent que, s'ils avaient du psoriasis, ils seraient gênés de se déshabiller devant leur partenaire*****

>>> Les réticences des partenaires à propos du désir d'enfant : 35 % des Français déclarent que le fait de déclarer un psoriasis aurait, pour leur partenaire, un impact sur le fait d'envisager d'avoir des enfants**.

>>> Ajoutons que, dans une étude récemment publiée par le JEADV, il semblerait qu'un dermatologue sur 5 déclare aborder systématiquement l'impact du psoriasis sur la sexualité de leurs patientes et 1 sur 2 "seulement si le sujet est abordé spontanément par la patiente" (*Crossed looks on the dermatologist's position and the patient's preoccupations as to psoriasis and pregnancy: preliminary results of the PREGNAN-PSO study*, 11/01/2019).

* "Regards croisés" 2016, enquête Ipsos pour France Psoriasis.

** Sondage réalisé par Opinion Way en 2015 pour France Psoriasis.

*** "Objectif peau" 2017, enquête réalisée par Opinion Way pour la SFD.

**** Sampogna et al. *Dermatology*, 2007;214:144-150.

***** Étude "Les jeunes et le Pso" 2019 menée par Opinion Way pour France Psoriasis.

Encadré 1.

mis des années à gagner sur la pathologie et ses conséquences. Le projet de grossesse, si naturel souvent, suscite dans ce contexte craintes et interrogations qui sont fréquemment sources de freins et peuvent susciter deux comportements extrêmes : éviter de s'engager dans une démarche de traitement ou renoncer à satisfaire ce désir d'enfant.

>>> D'abord, viennent les multiples interrogations sur la compatibilité des traitements avec la grossesse (**encadré 2**) :
 – arrêt ou maintien en toute sécurité pour la mère comme pour l'enfant ;
 – compatibilité avec le bon déroulement de la grossesse ;

– dans le cas d'une nécessité d'arrêter, à quel moment faut-il stopper les prises de médicament ? Faut-il prévoir une anticipation ? Quel traitement reste néanmoins possible le cas échéant ?

– au moment de la reprise d'un traitement qu'on aura dû suspendre, retrouvera-t-il son efficacité ?

>>> Ensuite, le questionnaire le plus anxiogène concerne l'hérédité, la transmission de la maladie. C'est aussi la crainte de porter la souffrance de la culpabilité de l'avoir transmise. Certaines femmes décident d'ailleurs de ne pas procréer pour ne pas être confrontées à cette perspective : "J'ai vécu l'enfer

pendant mon enfance et mon adolescence à cause du pso. Je ne veux pas d'enfant pour ne pas prendre le risque de lui faire vivre le même calvaire." Il y a également l'influence de la famille et de l'entourage selon son degré de bienveillance ou au contraire la violence de son rejet : "J'étais considérée comme la tare de la famille, alors vous pensez, pas question de faire un enfant dans ces conditions !" D'autres adoptent un tout autre raisonnement : "Le pso ne doit pas être une double peine et nous empêcher de connaître ce bonheur."

>>> Une autre crainte concerne le déroulement de la grossesse proprement dite :

– l'évolution naturelle du psoriasis pendant la grossesse : aggravation ou atténuation ? "Mon pso, tellement imprévisible, flambera-t-il pendant ma grossesse ?" ;
 – son éventuel impact sur le fœtus et son développement ;
 – une appréhension concernant de nouvelles douleurs dues à la modification du corps (vergetures sur des plaques, douleurs articulaires en cas de rhumatisme psoriasique).

>>> Et après la naissance :

– la problématique de l'allaitement : est-il possible et compatible avec la poursuite ou la reprise du traitement, sans danger pour le bébé ? Les tétées vont-elles être sources de douleurs supplémentaires ?

– la question de l'image maternelle : "En cas de période où mon psoriasis flambe, quelle maman vais-je offrir à mon enfant ? Comment va-t-il le vivre ? Aura-t-il honte de moi ?" ou encore "Je ne montre pas à mon fils les photos de naissance où je le tiens dans mes bras. J'ai peur qu'il ait honte de moi" ;

– la problématique du toucher : est-ce que le psoriasis et son toucher rugueux vont altérer les indispensables relations de tendresse entre la mère et l'enfant ?

– le problème des réactions de l'entourage, souvent difficiles à accepter, par leurs connotations culpabilisantes : "Les gens se penchaient sur la poussette

Revue générale

Selon une étude réalisée auprès des praticiens récemment publiée dans le JEADV, la compatibilité du traitement avec la grossesse (64,5 %) serait le principal sujet abordé par la patiente, devant la transmission de la maladie (54 %) et la nécessité de la contraception (32 %). Le risque du traitement pour l'enfant après la grossesse est abordé par moins de 2 % des femmes qui consultent (*Crossed looks on the dermatologist's position and the patient's preoccupations as to psoriasis and pregnancy: preliminary results of the PREGNAN-PSO study*, 11/01/2019).

Encadré 2.

et avaient l'air soulagés de voir que mon fils avait une belle peau."

>>> Et plus tard...

– **comment l'enfant vivra-t-il ma maladie?** Comment lui expliquer? *"Je n'ai jamais véritablement parlé de ma maladie à mes deux ados: je ne sais comment ils la vivent. J'essaie juste de leur faire comprendre mes limites. Peut-être devrais-je avoir une discussion avec eux?"*;

– **et si je développe un rhumatisme psoriasique?**

– **et si lui aussi développe un psoriasis,** quelle attitude adopter? Comment l'aider à faire face? *"Quand j'étais enfant, j'ai subi toutes sortes d'insultes. Pour ma part, cela m'a renforcée et non enfoncée... c'est cette philosophie que j'essaierais d'inculquer à mon enfant si jamais il avait du pso", "Si l'un de mes fils avait du pso, nous serions là pour l'accompagner et le rassurer. Avec de l'amour, on peut faire beaucoup. Et avec un peu de chance, la recherche aura évolué et on pourra peut-être en guérir..."*

■ Que souhaitent les patientes?

D'une manière générale, cette pathologie connaît un vrai déficit d'information aussi bien sur la pathologie elle-même que sur les solutions thérapeutiques (ce sont souvent les malades eux-mêmes qui véhiculent la plupart des idées fausses sur le psoriasis) (**tableau I**).

	%
Si j'ai du psoriasis, mon enfant en aura aussi	49,36 %
Quand un seul parent a du psoriasis, l'enfant a moins de 1 risque sur 5 de développer la maladie	29,79 %
Une femme enceinte ne peut prendre aucun traitement contre le psoriasis	27,66 %
Le psoriasis peut perturber le bon déroulement de la grossesse	37,02 %
Le psoriasis peut disparaître pendant la grossesse	34,04 %
Il n'est pas possible d'allaiter si on a du psoriasis	48,51 %
Le psoriasis n'est pas contagieux, il ne se transmet pas directement à l'enfant	60,00 %

Tableau I : Dans le cadre d'une évaluation, une série d'affirmations (source : France Psoriasis) ont été proposées à un échantillon de 238 femmes psoriasiques en âge de procréer (18-45 ans) issues d'un échantillon représentatif des femmes françaises. Chacune d'elles devait confirmer la véracité de l'affirmation. Sont présentés dans le tableau ci-dessous les pourcentages de femmes ayant donné la bonne réponse.

Pour les femmes en âge de procréer, on voit qu'il en va de même et la perception des traitements n'est pas le moindre problème. Cela va d'une confiance excessive (puisque des grossesses ont encore eu lieu récemment chez des patientes sous rétinoïdes) à une crainte panique de toutes les solutions thérapeutiques, certaines, parfois atteintes d'un psoriasis sévère, préférant ne pas se soigner ni même consulter pendant les périodes de leur vie où elles désirent des enfants. D'ailleurs, elles ont souvent recours à des solutions non allopathiques et il arrive qu'elles deviennent parfois la proie facile des marchands de miracle si nombreux à profiter de leur maladie et à faire de l'argent sur leur désarroi.

La perspective d'avoir un enfant est une décision qui concerne non seulement la santé de la femme elle-même, mais engage **sa responsabilité** pour cette vie à venir, voire même pour son couple : *"Mon mari et ma famille auraient bien eu besoin de soutien."* Au cours de la grossesse, il y a un suivi médical méticuleux du bébé et de la maman, mais pas un réel accompagnement holistique et adapté : *"On mesurait mon poids, on surveillait ma tension... mais on ne se demandait pas si j'allais bien, je n'avais pas de réconfort", "Je me sentais seule face à l'inconnu et j'aurais aimé que la préparation à l'accouchement soit plus adaptée, pouvoir en parler à un médecin"*.

Il y a donc une évidente nécessité d'un accompagnement du projet parental depuis son anticipation jusqu'à sa réalisation, et il est essentiel de pouvoir traiter et soulager la mère en toute sécurité sanitaire pour elle et pour l'enfant.

Quelques suggestions et propositions...

>>> **Une sensibilisation des spécialistes:** lors de la consultation, l'éventualité d'une grossesse, sujet encore tabou au même titre que la sexualité et la contraception, devrait être abordée **systématiquement** avec les femmes en âge de procréer. Cette "banalisation" du sujet permettrait une information personnalisée et adaptée à la patiente, aussi bien dans l'anticipation que dans la décision de grossesse.

>>> **Une sensibilisation des gynécologues** afin qu'ils prennent en compte la pathologie dans le suivi médical des femmes et, plus particulièrement, en cas de grossesse.

>>> **Une préparation à l'accouchement** adaptée où les sages-femmes intègreraient les préoccupations des futures mères atteintes de psoriasis.

>>> **Les programmes d'éducation thérapeutique** devraient prévoir d'aborder le sujet afin d'accompagner dans la prise de décision et dans sa réalisation.

>>> **La gestion des informations, parfois contradictoires** : des *fake news* génératrices d'angoisses infondées circulent (réseaux sociaux, etc.) et nécessitent une guidance à laquelle pourraient prendre part les personnels de santé et les associations de patients. Nous suggérons la réalisation d'un **document multi-support d'informations fiables**, respectant l'éthique et rédigé dans un langage accessible à toutes et tous, qui comporterait **deux parties complémentaires** :

- un document de synthèse, réalisé par les **spécialistes** sur tous les **traitements** du psoriasis, proposant à l'attention des patientes **une information claire** sur leur compatibilité ou leur incompatibilité avec la grossesse et l'allaitement, qu'il s'agisse de topiques, de systémiques ou de biomédicaments (à actualiser régulièrement) ;
- une partie concernant le désir d'enfants (du type de la brochure déjà réalisée par France Psoriasis : *Envie d'un bébé : le psoriasis n'est pas un obstacle !*”, collection aPSOlu n° 8), synthèse des questionnements et s'appuyant sur un partage d'expériences entre patient(e)s et couples.

>>> **L'offre thérapeutique a considérablement évolué depuis une dizaine d'années** dans le psoriasis, provoquant une **véritable révolution** qui a complètement changé la

vie de nombreux patients. Néanmoins, plusieurs traitements posent problème dans le cadre d'un désir de procréer, soit par une indispensable anticipation (parfois un arrêt de très longue durée quasi impossible à respecter), soit par la nécessité d'arrêter le traitement. Mais les solutions thérapeutiques évoluent puisqu'il existe désormais une biothérapie compatible avec la grossesse et l'allaitement. Cela renforce l'espoir que les patientes placent dans les innovations thérapeutiques.

À propos de l'association France Psoriasis...

Fondée en 1983, reconnue d'utilité publique, France Psoriasis est une association de patients concernant le psoriasis dans son expression cutanée comme dans sa forme rhumatismale. L'entraide et le soutien des patients et de leurs proches, la lutte contre la résignation, le combat contre les idées reçues passent par la réalisation et la mise à disposition de divers moyens d'information et de communication. La sensibilisation et le soutien des acteurs de santé constituent aussi un de ses objectifs majeurs.

Elle encourage également la recherche médicale, initie des enquêtes médico-sociales et sensibilise les instances politiques aux problématiques spécifiques de cette maladie en s'appuyant sur la résolution WHA67.9 de l'OMS, en date du 24 mai 2014, reconnaissant le psoriasis comme une maladie “*non transmissible, chronique, douloureuse, inesthétique, invalidante et incurable [...] source de discriminations [...]*”, et encourageant les États membres à soutenir les efforts de sensibilisation sur ce sujet, recommandations ayant reçu un écho très modeste en France jusqu'ici...

www.francepsoriasis.org
Association France Psoriasis
53, rue Compans
75019 Paris
Tél. 01 42 39 02 55.

Ces perspectives d'amélioration de la qualité de vie des patients psoriasiques ne peuvent pas s'appuyer uniquement sur les progrès concernant les traitements, même s'ils sont déterminants et indispensables : **il est en effet essentiel de mener également une réflexion globale, avec les professionnels de santé, sur l'aide à une prise de décision éclairée, puis sur un accompagnement adapté à la mère, voire au couple, lors de ce désir d'enfants.**

ACCOMPAGNEMENT DERMO-COSMÉTIQUE SPÉCIFIQUE DE VOS PATIENTS À PEAUX FRAGILISÉES PAR CERTAINS TRAITEMENTS OU PATHOLOGIES

Certains traitements ou maladies peuvent fragiliser la peau de vos patients ainsi que leur qualité de vie.
Pour les accompagner, le Laboratoire BIODERMA a développé la **✚ DÉMARCHE MEDI-SECURE**



Atoderm Xereane

LE BAUME DERMO-COSMÉTIQUE NOURRISSANT
APAISANT DES PEAUX ASSÉCHÉES
PAR CERTAINS TRAITEMENTS OU PATHOLOGIES

TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX
• DIABÈTE • DIALYSE

-95% SÉCHERESSE
CUTANÉE⁽¹⁾



Cicabio Restor

LE SOIN DERMO-COSMÉTIQUE APAISANT
PROTECTEUR DES PEAUX FRAGILISÉES
PAR CERTAINS TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX

TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX
• RADIOTHÉRAPIE • POST-CHIRURGIE

-71% FRAGILITÉ
CUTANÉE⁽²⁾



Décryptez nos formules sur
Ask.NAOS.com

LINA, 49 ans

Cancer du sein, il y a 5 ans

BIODERMA est une marque NAOS.
www.naos.com

⁽¹⁾ Étude observationnelle, prospective et multicentrique avec 2 visites (J0, J28). 40 sujets ont été inclus par 9 oncologues évaluateurs, 2019.

⁽²⁾ Étude randomisée contrôlée (ratio 1:1), multicentrique, prospective et en double aveugle avec 3 visites (J0, J7 et J28). 70 sujets ont été inclus par 8 oncologues évaluateurs, dont 34 sujets ayant appliqué Cicabio Restor, 2019.

LA BIOLOGIE AU SERVICE DE LA DERMATOLOGIE

NAOS FRANCE, RCS Lyon 817 485 725-OR-MG(0005) Janv 2021

BIODERMA

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

Congrès – JDP

Quoi de neuf sur les toxicités cutanées des traitements oncologiques ? Recommandations de bonnes pratiques

Compte rendu rédigé par C. VELTER

Service de Dermatologie, Hôpital Henri-Mondor, CRÉTEIL.

Le laboratoire dermatologique Bioderma (Naos) a organisé au cours des Journées Dermatologiques de Paris un symposium satellite sur le thème : *Quoi de neuf sur les toxicités cutanées des traitements oncologiques ? Recommandations de bonnes pratiques* autour des Drs Sylvie Meaume et Elisa Funck-Brentano, et de Madame Hedi Chabanol.

Complications cutanées des radiothérapies à court et long terme

D'après la communication du Dr Sylvie Meaume, dermatologue, gériatre (hôpital Rothschild, Paris).

Parmi les complications cutanées de la radiothérapie, on distingue les toxicités aiguës ou chroniques.

1. La radiodermite aiguë

Elle survient dans les jours ou semaines suivant la radiothérapie et ses effets disparaissent en 1 à 4 semaines, avec une cicatrisation qui peut prendre entre 1 et 3 mois. Des facteurs de risque ont été identifiés :

>>> Extrinsèques :

- selon la dose délivrée ;
- selon le type de rayon ;
- ou encore selon la zone irradiée, les zones à risque étant les sillons

sous-mammaires, le pli interfessier ou les zones en relief : clavicules, oreilles, seins.

>>> Intrinsèques :

- terrain : diabète, immunodépression, dénutrition, tabac, obésité, phototype foncé, seins volumineux et ménopause ;
- traitements concomitants : chimiothérapie ou thérapies ciblées (EGFR), ou encore d'autres traitements (amiodarone, statine...).

Il existe plusieurs grades de sévérité de la radiodermite qui permettent d'orienter au mieux la prise en charge (**tableau I**).

Dans le cadre de la prise en charge, l'information préalable orale et écrite est fondamentale :

- recommandations d'une hygiène locale avec un lavage à l'eau à l'aide d'un savon doux surgras non détergent, au pH neutre. La peau sera séchée délicatement par tamponnement ;
- préférer le rasage électrique et non mécanique ;
- porter des vêtements amples en coton, utiliser un soutien-gorge sans armature ;
- éviter l'exposition solaire ;
- éviter tout parfum ou déodorant ;
- pas de topique, pas d'auto-prescription. De nombreux topiques ont été proposés mais il n'existe pas d'étude contrôlée sur leur efficacité. De façon générale, on recommande d'éviter l'éosine, le violet de gentiane ou des produits contenant de la chlorhexidine.

Les thérapies ciblées ont une toxicité propre, notamment le cetuximab

qui provoque des radiodermes plus graves à type de cellulite, d'érysipèle. Le **tableau I** récapitule les soins locaux selon le grade de la radiodermite.

Dans tous les cas, la prise en charge curative est spécialisée et doit être multidisciplinaire, et il pourra se poser la question de l'arrêt de la radiothérapie en lien avec l'oncologue du patient.

2. La radiodermite chronique

Elle survient parfois des années après la fin de la radiothérapie et est alors sans lien avec l'intensité de la radiodermite aiguë. Elle s'aggrave avec le temps et survient sous différents aspects : radiodystrophie ou radionécrose tardive, voire cancer secondaire. Ces complications peuvent être favorisées par des traumatismes ou une exposition solaire, ou encore par un geste de radiologie interventionnelle. Ce qui justifie une surveillance médicale à vie dans les suites d'une radiothérapie.

>>> La radiodermite chronique de type radiodystrophie peut être favorisée par la surexposition lors d'une coronarographie ou d'un autre geste endovasculaire [1].

>>> Le second type de lésion de radiodermite chronique est l'ostéoradionécrose qui se traduit d'abord par des voussures sous-cutanées puis par l'apparition secondaire d'une plaie. Selon le terrain, on proposera ou non un geste de réparation chirurgicale ou des pansements symptomatiques.

Congrès – JDP

	Dermo-épidermite sèche		Dermo-épidermite exsudative			
Description	Érythème léger	Érythème intense	Petites zones de suintements	Suintements par plaques	Suintements sur tout le champ	Ulcération, nécrose
Classification	GRADE I	GRADE II		GRADE III		GRADE IV
					Discuter l'arrêt de la radiothérapie	ARRÊT DE LA RADIOTHÉRAPIE
Produits utilisés Sauf patients sous oxygène	Crèmes émoullientes et/ou dermocorticoïdes	Crèmes émoullientes topiques et/ou dermocorticoïdes et/ou pansement plaque d'hydrogel hydrocellulaire mince non adhésif	Nettoyage de la plaie au sérum physiologique Pansement hydrocellulaire non adhésif Pansement en fibres à haut pouvoir d'absorption			
			Topiques et/ou asséchants	Topiques et/ou asséchants	Topiques et/ou asséchants et/ou choix du pansement le plus approprié en fonction de la plaie	Prise en charge spécifique par équipe spécialisée (service de grands brûlés)
Fréquence des soins	Au minimum 1 fois par jour : après les séances et le soir au coucher			1 fois par jour	1 à 2 fois par jour	
						

Tableau I : Prise en charge en fonction de la classification de la gravité de la radiodermite.

À propos de ces radiodermes chroniques, il faut aussi connaître le risque de néoplasie secondaire : carcinome épidermoïde dont le premier cas a été décrit initialement en 1828 par François-Nicolas Marjelin sur une cicatrice de brûlure.

Principes de prise en charge des principales toxicités cutanées des traitements systémiques anticancéreux

D'après la communication du Dr Elisa Funck-Brentano, oncodermatologue (hôpital Ambroise-Paré, Paris).

Les toxicités cutanées des traitements anticancéreux sont fréquentes. Elles ont un impact sur la qualité de vie et entraînent parfois une diminution, voire un arrêt du traitement impactant le pronostic du cancer. Dermatologues et oncologues doivent collaborer pour prévenir ces toxicités et les prendre en charge.

On distingue plusieurs types de traitements systémiques anticancéreux :

Grade I	Léger ; asymptomatique ou symptômes légers Diagnostic à l'examen clinique uniquement Ne nécessite pas de traitement
Grade II	Modéré Nécessite un traitement minimal, local ou non invasif Interfère avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade III	Sévère mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital Invalidant Interfère avec les activités élémentaires de la vie quotidienne Nécessite une interruption des traitements
Grade IV	Mise en jeu du pronostic vital Nécessite une prise en charge en urgence
Grade V	Décès lié à l'effet indésirable

Tableau II : Classification des effets indésirables. Classification NCI-CTCAE* version 6.0. *Common Terminology Criteria Adverse Events.

chimiothérapies, thérapies ciblées, immunothérapies ou encore hormonothérapies avec divers effets indésirables classés en différents grades de la classification CTCAE version 6.0 (**tableau II**).

Il faut également évaluer l'**impact des effets indésirables cutanés sur la qualité de vie** à l'aide d'un score comme le DLQI ou encore le Skin index 16 ou 29... [2, 3].

Certaines toxicités cutanées sont aussi le marqueur prédictif d'une meilleure réponse comme [4] :

- la folliculite papulo-pustuleuse sous inhibiteurs d'EGFR ;
- le syndrome main-pied sous sorafénib associé à une amélioration de la survie globale ;
- ou encore le vitiligo sous immunothérapies dans le mélanome.

>>> **La xérose** est l'affection cutanée la plus fréquente chez les patients sous traitements anticancéreux. Elle diminue notablement la qualité de vie et peut aussi favoriser d'autres effets indésirables : infections, sensibilisation à des allergènes ou encore prurit.

>>> Certains patients auront une **sensibilisation accrue aux rayonnements UV** et un risque de pigmentation cutanée. Il est donc important d'éduquer les patients sur les mesures préventives pour maintenir la fonction barrière de la peau : éviter les produits irritants, utiliser des émollients, des kératolytiques si nécessaire, une protection solaire, un temps de douche limité avec des produits lavants doux, sans contre-indiquer le maquillage.

>>> **Alopécie et modifications des cheveux** : certaines chimiothérapies vont provoquer un effluvium anagène associant un cuir chevelu sous-jacent sain, avec une réversibilité en 2 à 6 mois après l'arrêt du traitement, et une modification de l'aspect des cheveux dans 50 % des cas. Les thérapies ciblées peuvent entraîner des modifications de l'aspect des cheveux et des cils. Le traitement curatif repose sur du minoxidil 2 % à la phase de repousse. En cas de non-réponse après 6 à 12 mois, il faudra envisager un autre diagnostic et recommander un bilan (TSH, fer, zinc, trichogramme). Le port d'un casque réfrigéré est débattu et on pourra prescrire une prothèse capillaire [5].

>>> **L'éruption acnéiforme ou folliculite papulo-pustuleuse** [6] survient sous plusieurs thérapies ciblées : anti-EGFR, anti-MEK, inhibiteur de mTOR. Elle est différente d'une vraie acné car il n'y a pas de lésion rétentionnelle, elle atteint les zones photo-distribuées et il existe des signes fonctionnels : prurit ou encore douleur. Le traitement préventif repose sur des antibiotiques *per os* : tétracyclines (doxycycline 50 ou 100 mg/j) pendant 6-8 semaines. Le traitement curatif consiste également en des antibiotiques (doxycycline 100 mg/j) et des dermoco-

ricoïdes de classe I ou II. Il faut conseiller l'usage d'émollients, une photoprotection et un maquillage si possible non comédogène, et ne pas manipuler les lésions.

>>> **Les réactions d'hypersensibilité immédiate** : il s'agit de réactions anaphylactiques d'hypersensibilité de type I, IgE médiées. Elles sont plus fréquentes avec les chimiothérapies IV ou les anticorps monoclonaux. Les manifestations sont à type d'urticaire, d'angioedème, de *flush* ou d'éruption cutanée, et il faudra rechercher des signes de gravité systémiques cardiovasculaires, pulmonaires, digestifs ou neurologiques. Elles peuvent survenir dès le premier cycle après quelques minutes de perfusion ou après plusieurs cycles. C'est une urgence thérapeutique qui implique l'arrêt du médicament/perfusion, la mise en place de traitements symptomatiques en urgence, une surveillance stricte et selon les cas un transfert en réanimation.

En théorie, il s'agit d'une contre-indication à la réintroduction de la molécule. En pratique, après une discussion collégiale et selon l'intensité de la réaction, on peut proposer : une prémédication avant la chimiothérapie avec des corticoïdes ou des antihistaminiques. Cette prémédication est d'ailleurs parfois recommandée de manière systématique pour certaines chimiothérapies ou anticorps monoclonaux. On pourra aussi proposer un changement de molécule en cas d'alternative validée ou discuter une désensibilisation rapide.

>>> Les anticancéreux pourront provoquer des **toxidermies graves comme pour tout médicament : Lyell, DRESS ou encore PEAG**. Pour le mélanome, il est intéressant de noter que la séquence thérapies ciblées après double immunothérapie serait associée à un risque plus élevé de toxidermies sévères, d'où la recommandation d'un intervalle de 4 semaines entre les deux traitements.

>>> **Des exanthèmes maculopapuleux** peuvent aussi survenir, il faudra évidem-

ment rechercher des signes de gravité et mener une bonne enquête autour de tous les médicaments potentiellement imputables.

>>> **L'érythème toxique à la chimiothérapie** [6] regroupe un ensemble de réactions cutanées induites par des chimiothérapies très différentes mais ayant des points communs : érythème inflammatoire douloureux, à disposition bilatérale, acrale, ou des zones de contact, survenant 2 à 4 semaines après le début du traitement. Il s'agit d'un mécanisme toxique et non immuno-allergique. Il est donc dose-dépendant avec un *pattern* histologique souvent similaire (comportant une nécrose kératinocytaire). Le traitement repose sur l'évaluation de l'intensité des lésions, l'élimination des diagnostics différentiels, l'adaptation des doses de chimiothérapie, l'application d'émollients. On pourra discuter un anti-COX-2 (célécoxib).

>>> **Le syndrome main-pied (SMP)** [6] dont on distingue deux types :

- SMP induit par les chimiothérapies : érythème inflammatoire diffus étendu ± œdémateux avec une desquamation ou une hyperkératose douloureuse ou prurigineuse, laissant place à une hyperpigmentation post-inflammatoire ;
- SMP induit par les thérapies ciblées : localisé, sur les zones de contact, avec une hyperkératose douloureuse.

Le traitement repose sur des dermocoïdes de forte classe en occlusion, l'application de patch de lidocaïne ou parfois un traitement par célécoxib. Il faudra aussi utiliser des émollients et des crèmes kératolytiques associés à des soins de pédicurie (en dehors des poussées inflammatoires) ou conseiller le port de semelles orthopédiques pour limiter les traumatismes et de gants pour les activités quotidiennes.

>>> **Les modifications pigmentaires** : classiquement, les chimiothérapies induisent une hyperpigmentation et les thérapies ciblées ou immuno-

Congrès – JDP

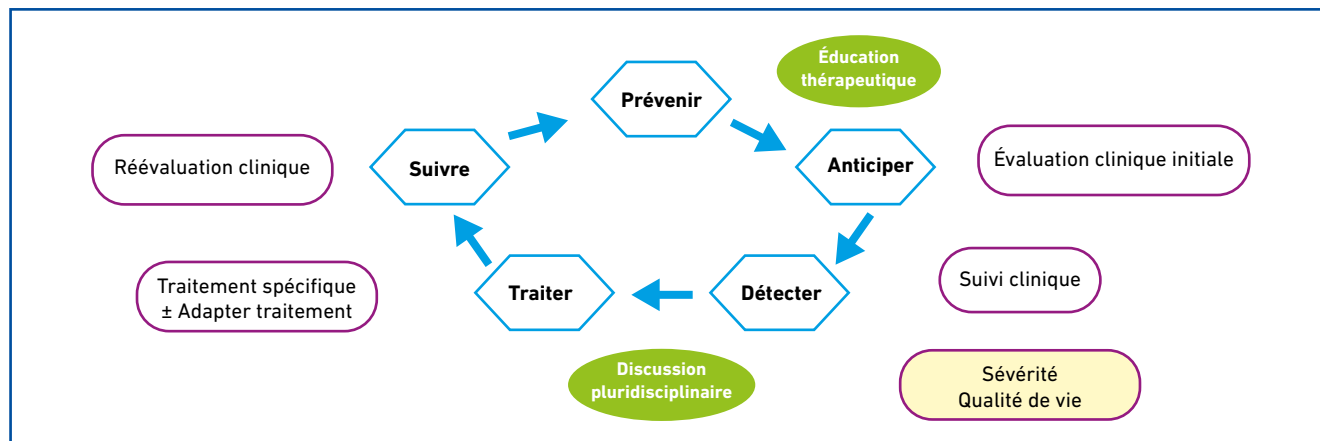


Fig. 1.

thérapies une hypopigmentation [6]. L'hyperpigmentation induite par les chimiothérapies peut être diffuse, circonscrite, séquellaire et certaines sont spécifiques : hyperpigmentation flagellée à la bléomycine [7] ou hyperpigmentation supravéineuse serpigneuse au 5FU. Elle survient plus fréquemment chez les sujets à phototype foncé. L'hypopigmentation induite par les thérapies ciblées va provoquer une dépigmentation progressive des cheveux, des poils et des cils ou sourcils [8]. Il y a, par exemple, une dépigmentation cutanée chez 50 % des patients sous pazopanib et 40 % sous imatinib. Le vitiligo est fréquemment observé sous anti-PD1 ou anti-CTLA4. Il n'y pas de traitement et la photoprotection est recommandée.

>>> Onycholyses : elles surviennent surtout sous chimiothérapie par taxanes. Le traitement préventif peut s'appuyer sur des dispositifs réfrigérés même s'ils sont contraignants à mettre en place. Il faudra aussi éviter des facteurs favorisants (notamment les produits ménagers), proposer de renforcer les ongles avec un vernis à base de silicium ou de vitamine E et privilégier une huile dissolvante. En cas d'écoulement purulent, il faudra recourir aux antibiotiques et aux antiseptiques asséchants (après documentation bactériologique). On discutera avec l'oncologue d'une adaptation posologique et on pourra adresser le patient à un pédi-

cure pour réaliser une onychoplastie si nécessaire.

>>> Paronychies : elles surviennent surtout sous thérapies ciblées mais aussi sous chimiothérapies. Le traitement des paronychies repose sur des dermocorticoïdes forts ± sous occlusion, en association avec des traitements antiseptiques ou une lotion asséchante. Il n'y a pas d'indication à une antibiothérapie systématique. On pourra recommander l'azote liquide ou le nitrate d'argent sur le bourgeon charnu, de même que des soins de pédicurie en dehors des prises de traitement, et insister sur l'importance d'un chaussage adapté.

>>> Toxicités cutanées des immunothérapies : elles concernent 30 % des patients, sont d'intensité légère à modérée et ne contre-indiquent pas la poursuite de l'immunothérapie le plus souvent. Il s'agit essentiellement d'un prurit, d'une xérose, voire d'un exanthème maculopapuleux. Des réactions plus spécifiques sont rapportées : réactions lichénoïdes, psoriasis induit, maladies auto-immunes, sarcoidose... En cas de lésions atypiques, il faudra réaliser une biopsie. La prise en charge est symptomatique basée sur des émollients, des dermocorticoïdes, des antihistaminiques. Selon l'extension cutanée, il faudra arrêter l'immunothérapie après réunion de concertation pluridisciplinaire.

La collaboration entre les équipes médicales et paramédicales et le patient est essentielle comme la prise en charge des symptômes, leur retentissement psychologique et le maintien de la qualité de vie en favorisant l'observance du traitement (fig. 1).

Espace de soins et d'étude de la peau en partenariat avec Bioderma au sein de l'Institut Curie

D'après la communication de Mme Hedi Chabanol (Institut Curie, Paris).

Mme Chabanol a présenté l'espace de soins ouvert en partenariat avec Bioderma au sein de l'Institut Curie, et a proposé un point sur la recherche et l'accompagnement des patients ayant une toxicité cutanée.

Cet espace a une double vocation : améliorer la qualité de vie du patient suivi et traité pour cancer dans l'Institut Curie, et réaliser des études cliniques permettant de comprendre les effets biologiques des traitements oncologiques au niveau de la peau.

Il accueille environ 5 patients par jour, avec comme objectifs :

- améliorer la prise en charge des toxicités cutanées ;
- dépister précocement et limiter l'extension de ces toxicités ;

– agir et interagir avec les équipes médicales et les dermatologues de l'Institut Curie.

Il est donc doté d'outils de mesure clinique cutanée (cutomètre, échographe...) qui vont permettre de réaliser cette activité de recherche clinique pour comprendre et améliorer la prise en charge des toxicités cutanées.

Deux études ont été décrites par l'oratrice :

>>> Étude rétrospective RETRO-SMP :

1 015 patientes porteuses de SMP et traitées pour un cancer du sein métastatique par XELODA ou capécitabine ont été incluses dans cette étude menée entre 2008 et 2017. 27 % des patientes sont âgées de plus de 70 ans et 1 patiente sur 2 avait développé un SMP de grade 1 ou 2 durant son traitement. La toxicité du SMP entraînait une répercussion sur le traitement anticancéreux dans 36 % des cas. Dans ce groupe de patientes, 67 % ont eu une diminution de dose et 33 % une pause du traitement. Le SMP était la première toxicité à l'origine de l'arrêt du XELODA et d'un changement de ligne.

>>> Étude DERMACLIC : cette étude

prospective vient de démarrer et a pour objectif principal d'étudier les toxicités cutanées induites par les traitements anticancéreux. L'étude doit inclure 300 patients porteurs des cancers suivants : sein, poumon, ORL ou digestif, quels que soient le stade de la maladie et le traitement reçu. Chaque patient sera suivi pendant 8 mois avec des évaluations à M0, M1, M2, M3, M4 et M8. La durée prévue de l'étude est de 24 mois. Elle est réalisée en binôme avec le Dr Amandine Servy. L'objectif principal est d'estimer les toxicités cutanées sévères induites par les traitements anticancéreux à 8 mois des traitements. Les objectifs secondaires sont les suivants :

– caractériser les paramètres de la peau en cas de toxicités cutanées selon leur type et leur grade de sévérité ;

– évaluer les variations des paramètres de la peau pendant la durée de l'étude ;
– évaluer les conséquences des toxicités cutanées sur le schéma thérapeutique du patient ;
– évaluer la qualité de vie des patients à 8 mois ;
– définir des profils de patients susceptibles de développer une toxicité cutanée sévère.

Les modes d'évaluation seront réalisés selon trois moyens :

– clinique en double évaluation pour évaluer le taux d'incidence des toxicités cutanées ;
– avec des outils de mesure des paramètres de la peau : échographe cutané, cornéomètre, cutomètre, pHmètre, tewamètre, colorimètre, plateforme podobarométrique au niveau du visage, du décolleté, des paumes et des plantes ;
– mesure de la qualité de vie effectuée à 8 mois chez tous les patients *via* le questionnaire SF36.

Dans cette activité de recherche, l'objectif du partenariat avec Bioderma était aussi d'améliorer la prise en charge des toxicités cutanées avec un outil d'aide à la prescription à destination des soignants.

Un outil d'aide à la prescription cosmétologique à destination des personnels soignants a été réalisé. Il comporte des notions essentielles sur la prise en charge et des conseils sur la cosmétologie pour prendre en charge ces toxicités cutanées.

■ Conclusion

Il faut savoir reconnaître les toxicités des traitements anticancéreux mais aussi les prévenir et, selon leur sévérité, le risque de complications et de séquelles, la possibilité de mesures préventives ou thérapeutiques et la situation oncologique (adjuvante ou métastatique), on pourra décider de poursuivre ou d'arrêter le traitement antitumoral. Certaines toxicités transitoires sont considérées

comme acceptables et la poursuite du traitement est recommandée, même en cas de toxicité importante, en renforçant les mesures thérapeutiques. Cependant, en cas de risque de séquelles à long terme, le traitement devra être arrêté. Certaines toxicités nécessitent une prise en charge en urgence dans des services spécialisés : extravasation de la chimiothérapie, réactions cutanées allergiques avec signes respiratoires ou hémodynamiques ou, bien sûr, nécrolyse épidermique toxique.

BIBLIOGRAPHIE

1. PERROT P, RIDEL P, VISÉE E *et al.* Chronic radiodermatitis following coronaroplasty. *Ann Chir Plast Esth*, 2013;58:700-703.
2. ROSEN AC, CASE EC, DUSZA SW *et al.* Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. *Am J Clin Dermatol*, 2013;14:327-333.
3. KOE JH, KANG CI, LEE WJ *et al.* Clinical features and risk factors for development of *Bacillus* bacteremia among adult patients with cancer: a case-control study. *Support Care Cancer*, 2015;23:377-384.
4. RZEPECKI AK, CHENG H, McLELLAN BN. Cutaneous toxicity as a predictive biomarker for clinical outcome in patients receiving anticancer therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:545-555.
5. FREITES-MARTINEZ A, SHAPIRO J, CHAN D *et al.* Endocrine Therapy-Induced Alopecia in Patients With Breast Cancer. *JAMA Dermatol*, 2018;154: 670-675.
6. CURY-MARTINS J, PESSOA MENDES ERIS A, ZUGAIB ABDALLA CM *et al.* Management of dermatologic adverse events from cancer therapies: recommendations of an expert panel. *An Bras Dermatol*, 2020;95:221-237.
7. LAHLOU A, GALLOUJ S, MERNISSI FZ. Flagellate erythema as a bleomycin: specific adverse effect. *Pan Afr Med J*, 2018;30:263.
8. HUA C, BOUSSEMART L, MATEUS C *et al.* Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*, 2016;152:45-51.

Congrès – JDP

Dermatite atopique, avancées (à) venir : la dermatite atopique à l'ère des nouveaux traitements systémiques

Compte rendu rédigé par P. BOGHEN
Dermatologue, PARIS.

L'approche de la dermatite atopique (DA) se modifie à grande vitesse, tant au plan de sa conception que de sa prise en charge. Certes, la DA concerne l'enfant, mais également près de 4 % des adultes en Europe. Bien sûr, les lésions démangent, mais elles sont aussi douloureuses et impactent lourdement la qualité de vie. D'accord, l'activation de la voie Th2 domine le processus immunologique, mais d'autres profils cytokiniques sont observés. Quant au traitement, il se voit bouleversé par l'arrivée des nouvelles molécules pour les formes modérées à sévères. Le symposium des Laboratoires Lilly intitulé "Dermatite atopique, avancées (à) venir : la dermatite atopique à l'ère des nouveaux traitements systémiques" a exploré ces thèmes d'actualité lors des dernières JDP.

Gestion du prurit : au cœur de la prise en charge du patient

D'après la communication du Pr Laurent Misery (CHU, Brest).

Plainte dominante au cours de la DA, le prurit impacte lourdement la qualité de vie. Les patients se gratteraient deux heures par nycthémère en moyenne ! De plus, ces démangeaisons s'accompagnent souvent de douleurs. Les nouveaux traitements systémiques apportent l'espoir de soulager les deux symptômes, quand ils résistent à la prise en charge conventionnelle.

1. Rôle majeur des cytokines Th2 et sensibilisation au prurit

Dans la DA, le prurit est surtout lié aux cytokines de la voie Th2 – IL4, IL13 et IL31 – et très peu à l'histamine. La TSLP (*Thymic Stromal Lymphopoietin*), produite par les kératinocytes, joue aussi un rôle important [1].

Par ailleurs, on sait aujourd'hui qu'un phénomène de sensibilisation périphérique et centrale au prurit se produit. La peau présente une hyperplasie nerveuse et une hyperexcitabilité, les voies médullaires qui contrôlent le prurit sont inhibées et plusieurs zones cérébrales, impliquées notamment dans la mémoire, sont hyperactivées. Il en résulte une hyperknésie (perception augmentée de

la sensation de prurit) et une alloknésie (perception de sensations comme prurigineuses, alors qu'elles ne le seraient pas chez un sujet sain) [2]. Le prurit est chronique et ressenti au niveau des lésions, mais aussi en dehors.

2. Des douleurs fréquemment associées

Peu prises en compte jusqu'à récemment, des douleurs cutanées, souvent décrites comme des brûlures ou des piqûres, sont également rapportées par les patients atteints de DA. Elles sont plus fréquentes au niveau des lésions les plus inflammatoires, mais sont aussi ressenties en dehors. Dans une enquête menée chez plus de 600 adultes, 61 % des participants ont indiqué en présenter, 33 % en éprouver au moins une fois

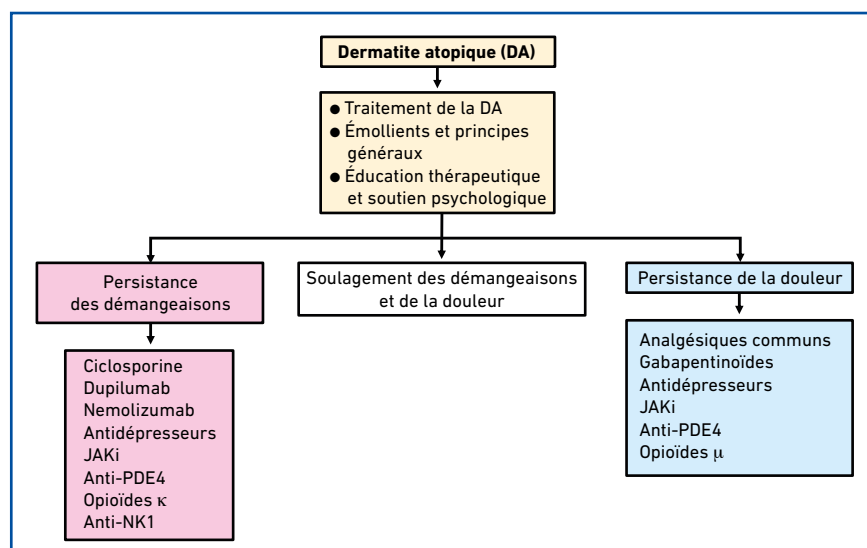


Fig. 1 : Algorithme proposé par l'ISAD/OPENED Task Force pour la prise en charge du prurit et des douleurs au cours de la DA (d'après Misery L et al. JEADV, sous presse).

par semaine et 5 % tous les jours [3]. Dans une autre étude, 78 % ont mentionné des douleurs associées au prurit [4].

3. Comment traiter efficacement prurit et douleurs

Un groupe d'experts de l'ISAD (*International Society of Atopic Dermatitis*)/OPENED (*Oriented Patient – Education Network in Dermatology*) Task Force a récemment mené une réflexion sur la prise en charge la plus efficace du prurit et des douleurs cutanées au cours de la DA et abouti à une proposition d'algorithme (**fig. 1**) [5]. La persistance des symptômes malgré l'association du traitement médicamenteux de première ligne, des émollients, de l'éducation thérapeutique et du soutien psychologique doit faire envisager l'intensification. Pour le prurit, il est possible de recourir aux deux nouveaux traitements ayant une AMM dans la DA : le dupilumab, qui

cible les cytokines Th2, et le baricitinib, inhibiteur de la voie JAK-STAT. Ce dernier est aussi positionné par les experts à côté des antalgiques en cas de douleurs rebelles.

Physiopathologie de la dermatite atopique

D'après la communication du Pr Delphine Staumont-Sallé (Service de Dermatologie, CHU Lille, Inserm U1286, GREAT-SFD, GERDA-SFD).

Les conceptions sur la physiopathologie de la DA sont en train d'évoluer. Il est désormais établi que la voie Th2, bien que prédominante, n'est pas la seule impliquée. Différents profils moléculaires ou endotypes se dessinent, en particulier selon le stade de la dermatose, l'âge et l'ethnicité des patients, laissant envisager des approches thérapeutiques personnalisées.

1. Des endotypes variables selon le stade évolutif, l'âge et l'ethnicité

Si la DA est caractérisée par une réponse immune de type Th2, avec une production excessive de cytokines IL4 et IL13, des travaux récents montrent l'association, voire la prépondérance, d'autres profils moléculaires [1]. Ces variations s'observent, notamment, en fonction des éléments suivants (**fig. 2**) :

- le stade évolutif : en phase aiguë, les voies Th2, Th22 (IL22) et Th17 (IL17) sont activées au même niveau ; lorsque les lésions deviennent chroniques, une réponse Th1 (IFN γ) s'ajoute aux axes Th2 et Th22, encore intensifiés ;
- l'âge : chez l'enfant, la réponse Th17 est de même ampleur que la Th2 et la Th22, tandis qu'elle est moindre chez l'adulte ;
- l'ethnicité : chez l'adulte européen ou américain du Nord, la réponse est Th2 de façon dominante, elle est Th22 chez le

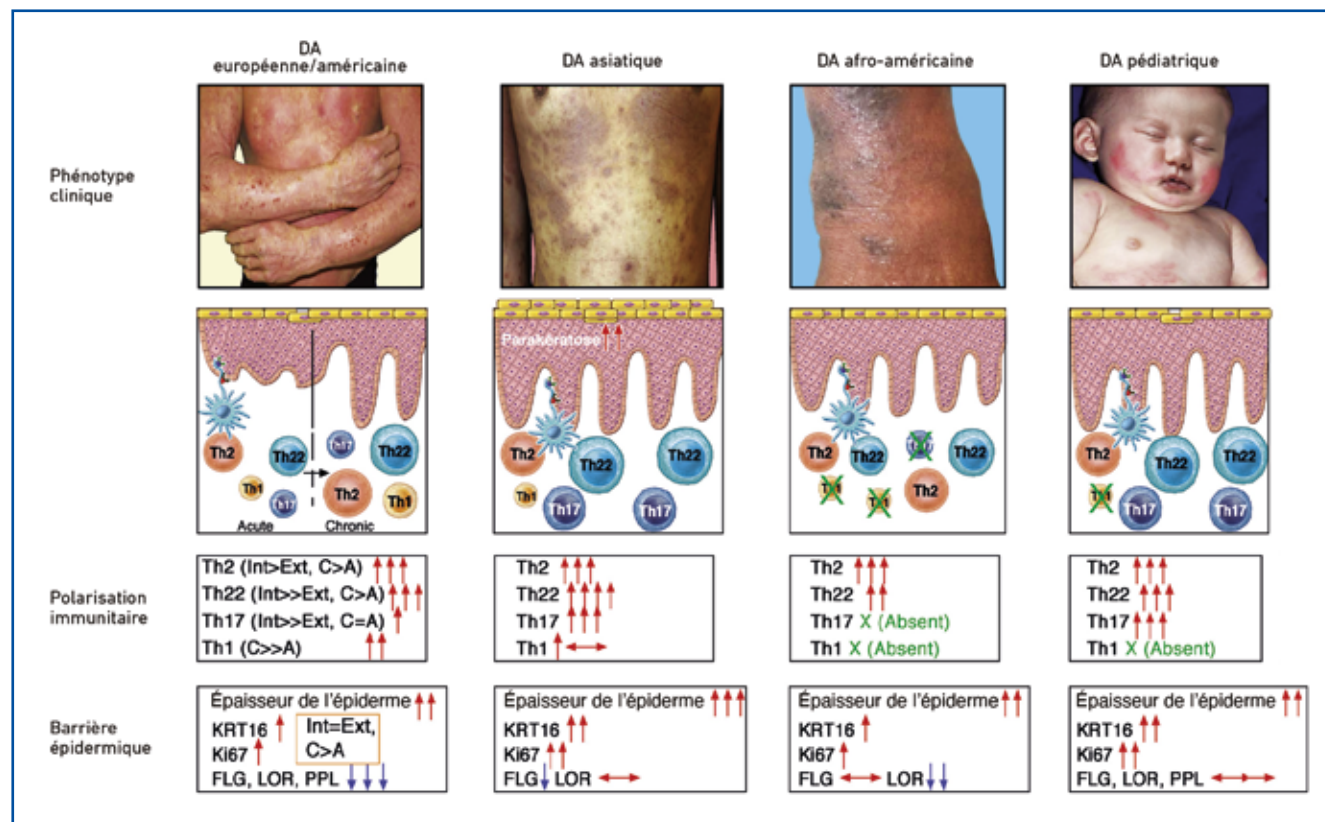


Fig. 2 : Différents endophénotypes (C : chronique ; A : aigu). (D'après Czarnecki T et al. JACI, 2018).

Congrès – JDP

patient asiatique et quasi-exclusivement Th2 chez le sujet afro-américain.

2. Association endotype-phénotype et marche atopique

Les études font aussi apparaître les liens entre endotype et expression clinique [6]. Chez le patient asiatique, par exemple, l'hyperplasie épidermique est particulièrement marquée et cette caractéristique peut être rattachée à l'hyperproduction d'IL22. D'autres travaux laissent penser qu'il existe une association entre le profil cytokinique et le risque de marche atopique, de la DA chez le petit enfant vers l'asthme et la rhinite allergique [7].

3. Vers un traitement orienté par le profil moléculaire ?

Ces notions émergentes laissent entrevoir des traitements de plus en plus personnalisés, s'appuyant sur les profils moléculaires des variantes cliniques. Pour l'heure, sur la base des connaissances physiopathologiques actuelles, deux approches thérapeutiques systémiques sont en plein essor [8].

>>> La première consiste à bloquer certaines cytokines ou leur récepteur au niveau de la membrane cellulaire. Elle a conduit à la mise à disposition du dupilumab, un anticorps anti-IL4 et -IL13, et de nombreuses biothérapies ciblant d'autres composants sont en cours de développement (voir *intervention du Dr Caroline Jacobzone-Lévêque*).

>>> La seconde adopte un mode d'action original en inhibant la voie de signalisation JAK-STAT intracellulaire, nécessaire à l'activation des gènes codant pour les cytokines [9]. Les inhibiteurs de JAK (JAKi) sont déjà utilisés depuis quelques années en rhumatologie, avec un bon profil de tolérance. Le premier à avoir l'AMM dans la DA est le baricitinib (anti-JAK1/2), petite molécule administrable par voie orale. D'autres sont à un stade avancé de mise au point (voir *intervention du Dr Caroline Jacobzone-Lévêque*).

Nouveaux traitements systémiques, nouvelles perspectives thérapeutiques

D'après la communication du Dr Caroline Jacobzone-Lévêque (Groupe Hospitalier Bretagne Sud, Lorient).

La DA modérée à sévère a longtemps manqué de traitements systémiques efficaces et bien tolérés. L'arrivée du dupilumab en 2019, un anticorps anti-IL4 et -IL13, a marqué le début d'une véritable révolution. Les projecteurs sont actuellement tournés vers les inhibiteurs de JAK (JAKi), avec la mise à disposition du baricitinib (en attente de remboursement). Plusieurs molécules en cours de développement pourraient s'ajouter à ces nouvelles ressources.

1. Efficacité significative du baricitinib per os et maintien dans le temps sous traitement

Le baricitinib, inhibiteur sélectif et réversible de JAK1 et JAK2, a obtenu le 19 octobre 2020 une autorisation pour l'extension d'indication "DA modérée à

sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique", après sa mise sur le marché en 2017 pour la polyarthrite rhumatoïde.

Son efficacité et sa sécurité d'emploi ont été évaluées dans 3 études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, en monothérapie (BREEZE-AD1 et -AD2) ou en association avec des corticoïdes topiques (BREEZE-AD7), à la dose de 2 ou 4 mg par jour *per os*, pendant 16 semaines. Elles ont porté sur un total de 1 568 patients adultes ≥ 18 ans, présentant une DA modérée à sévère, définie par des scores IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 et BSA ≥ 10 %.

À 16 semaines, une proportion significativement plus grande de patients sous baricitinib 4 mg a obtenu un IGA 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) avec une amélioration ≥ 2 points depuis l'inclusion, critère principal de jugement de l'efficacité (*versus* placebo, en chiffres arrondis : BREEZE-AD1 : 22 % vs 10 %, -AD2 : 22 % vs 11 % et -AD7 : 31 % vs 15 %) (fig. 3) [10, 11].

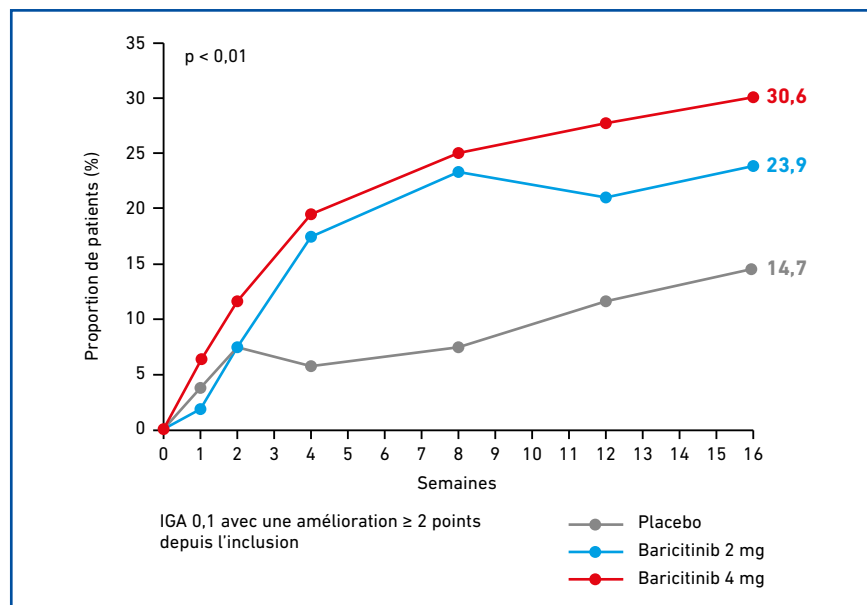


Fig. 3 : Essai BREEZE-AD7 (baricitinib + corticothérapie locale) : pourcentages d'obtention d'un IGA 0 (blanchiment) ou 1 (quasi-blanchiment) avec amélioration ≥ 2 points depuis l'inclusion (d'après Reich K et al. *JAMA Dermatol*, 2020).

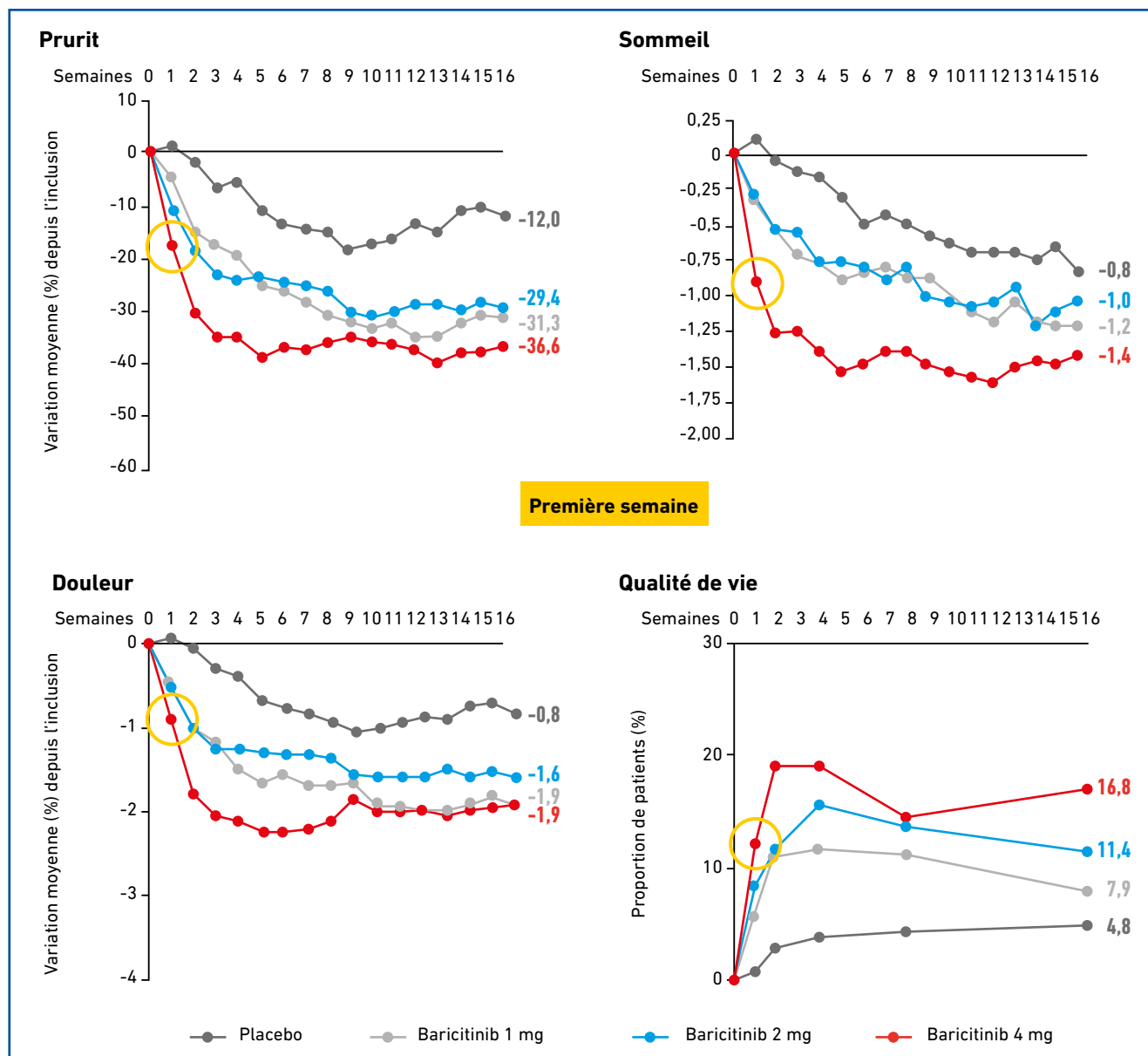


Fig. 4 : BREEZE-AD1 (baricitinib en monothérapie) : efficacité dès la première semaine sur le prurit, les douleurs, le sommeil et la qualité de vie (d'après Simpson EL et al. *Br J Dermatol*, 2020).

Pour évaluer la persistance de la réponse sous traitement, 1 373 patients répondeurs dans BREEZE-AD1, -AD2 et -AD7 ont participé à une étude d'extension à long terme, BREEZE-AD3. Les résultats jusqu'à 68 semaines de suivi montrent le maintien du pourcentage de patients ayant obtenu un EASI 75 sous traitement continu par 4 mg par jour (39 % à S68).

2. Amélioration rapide du prurit, des douleurs et du sommeil

Une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans les groupes baricitinib 4 mg a atteint une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit comparativement à ceux sous placebo, dès la première semaine de traitement, et dans le même délai une amélioration

significative du score de sommeil (ADSS), des douleurs cutanées (NRS) et de la qualité de vie (DLQI) (fig. 4).

3. Un profil de tolérance favorable recoupant l'expérience en rhumatologie

Les données de sécurité d'emploi portent sur plus de 2 500 patients, dont plus de 1 000 traités pendant au moins 1 an. Elles

Congrès – JDP

montrent l'absence d'effet indésirable grave et, comparativement au placebo, une fréquence plus élevée des infections, surtout des voies aériennes supérieures et à *Herpes simplex*. Elles recourent les données de tolérance en rhumatologie, où le recul est plus important.

4. De nombreuses autres molécules à l'étude

De nombreuses molécules sont actuellement à l'étude pour le traitement de la DA modérée à sévère. Dans la famille des anticorps monoclonaux, le tralokinumab (anti-IL13), le lebrikizumab et le nemolizumab (anti-IL31) sont en phase III de développement. Le tezepelumab (anti-TSLP) et le fezakinumab (anti-IL22) sont en phase II.

Du côté des JAKi, les molécules à un stade avancé de mise au point sont l'upadacitinib (anti-JAK1 sélectif) et l'abrocitinib (anti-JAK1 sélectif).

BIBLIOGRAPHIE

1. WEIDINGER S, BECK LA, BIEBER T *et al.* Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*, 2018;4:1.
2. DONG X, DONG X. Peripheral and central mechanisms of itch. *Neuron*, 2018; 98:482-494.
3. SILVERBERG JJ, GELFAND JM, MARGOLIS DJ *et al.* Pain is a common and burdensome symptom of atopic dermatitis in United States adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:2699-2706.e7.
4. MAAROUF M, KROMENACKER B, CAPOZZA KL *et al.* Pain and itch are dual burdens in atopic dermatitis. *Dermatitis*, 2018;29:278-281.
5. MISERY L, BELLONI FORTINA A, EL HACHEM M *et al.* A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/ Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task force. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020. Online ahead of print.
6. CZARNOWICKI T, HE H, KRUEGER JG *et al.* Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:1-11.
7. PALLER AS, SPERGER JM, MINA-OSORIO P *et al.* The atopic march and atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:46-55.
8. RENERT-YUVAL Y, GUTTMAN-YASSKY E. New treatments for atopic targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020;124:28-35.
9. SOLIMANI F, MEIER K, GHORESCHI K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology. *Front Immunol*, 2019;10:2847.
10. SIMPSON EL, LACOUR JP, SPELMAN L *et al.* Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*, 2020;183:242-255.
11. REICH K, KABASHIMA K, PERIS K *et al.* Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:1333-1343.

Congrès – JDP

Contrôler le psoriasis en plaques : une réalité en 2020 ?

Compte rendu rédigé par E. BRENAUT
Service de Dermatologie, CHU de Brest.

C'est dans le cadre des Journées Dermatologiques de Paris, en version 100 % virtuelle cette année du fait de l'épidémie à SARS-CoV-2, que les laboratoires Almirall ont organisé un symposium satellite sur le thème *Contrôler le psoriasis en plaques : une réalité en 2020 ?* auquel participaient les Prs François Aubin, Manuelle Viguier et le Dr Pierre-Dominique Ghislain.

Mieux comprendre le rôle de l'IL23 dans une maladie aux multiples phénotypes

D'après la communication du Pr François Aubin (CHU de Besançon).

1. Les formes de psoriasis

Le psoriasis est une maladie très polymorphe en fonction de l'aspect, de la localisation, de l'âge du patient et de ses comorbidités. Il peut prendre des formes cliniques très diverses : psoriasis en gouttes (notamment chez les enfants et les adultes jeunes, dans un contexte d'infection virale ou bactérienne), formes pustuleuses (*de novo* ou chez un patient psoriasique, de localisation généralisée ou palmoplantaire), formes érythrodermiques. Les formes cliniques varient aussi selon la localisation : cuir chevelu, paumes et plantes, ongles, plis, muqueuses.

Les formes cliniques de psoriasis varient également selon l'âge :

– chez l'adulte : psoriasis en plaques avec les zones bastions ;

– chez l'enfant : psoriasis en gouttes, fréquemment après une infection ORL virale ou bactérienne, streptococcique en particulier ;

– chez le nourrisson : psoriasis localisé sur la zone couverte par les couches en rapport avec le frottement des élastiques (phénomène de Koebner) ou sur les fesses (*napkin psoriasis*).

2. Les comorbidités

Le psoriasis s'associe à de nombreuses comorbidités : digestives (MICI, maladie cœliaque), risque cardiovasculaire notamment dans les formes sévères de psoriasis, syndrome métabolique (diabète, hyperlipidémie, stéatopathie non alcoolique), impact neuropsychique (notamment syndrome anxio-dépressif) et, enfin, atteinte articulaire axiale ou périphérique. Cependant, le psoriasis reste une maladie relativement bénigne, les formes sévères étant rares.

Dans une étude suédoise incluant 400 patients psoriasiques suivis entre 2001 et 2003, seuls 4 % environ présentaient une forme sévère de psoriasis, essentiellement une forme pustuleuse ou érythrodermique [1]. Les recours à l'hospitalisation pour le psoriasis sont exceptionnels : dans une étude américaine réalisée entre 2002 et 2012, les patients psoriasiques représentaient 0,003 % des patients hospitalisés et seulement 0,4 % des décès [2]. La sévérité est essentiellement liée au risque infectieux observé dans les formes érythrodermiques ou pustuleuses.

3. Le retentissement

Avant d'instaurer un traitement systémique, il faut s'attacher à évaluer la

sévérité clinique du psoriasis. Dans les recommandations françaises, les critères retenus sont la surface corporelle atteinte > 10 % et le retentissement psychosocial évalué par le DLQI > 10 [3]. De nombreux autres paramètres sont à prendre en compte, comme l'impact du psoriasis sur l'état de bien-être psychologique, physique et professionnel, le prurit, la douleur, les troubles du sommeil, l'échec ou la difficulté d'utilisation des traitements topiques. Le polymorphisme clinique est également à prendre en compte dans le choix du traitement, et les recommandations nationales proposent des thérapeutiques selon la forme clinique et les comorbidités [3].

4. La physiopathologie

Le psoriasis est une maladie polygénique conduisant à une susceptibilité génétique vis-à-vis de signaux de danger représentés soit par des agents pathogènes, soit par des signaux plus globaux présents dans l'environnement (exposome). Les cellules de l'immunité innée impliquées sont les kératinocytes mais également les cellules dendritiques plasmacytoïdes. Ces cellules vont produire des cytokines pro-inflammatoires (interféron et TNF alpha) qui vont permettre la maturation en cellules dendritiques myéloïdes, à l'origine de l'activation de la réponse immunitaire adaptative. Cette réponse secondaire s'accompagne de la production de cytokines, en particulier l'interleukine 23 à l'origine de l'activation et de la maturation des phénotypes lymphocytaires Th17 et Th22. Ces cytokines produites retentissent sur la prolifération kératinocytaire et l'inflammation cutanée.

Congrès – JDP

5. Biothérapies et COVID-19

Concernant le retentissement de la COVID-19 chez les patients traités par biothérapie, de nombreuses études, notamment italiennes, ont inclus plusieurs centaines de patients : le risque d'hospitalisation était très faible (< 1 %), sans survenue de décès.

Dans une étude, les auteurs ont mesuré la séroprévalence chez des patients souffrant de maladies auto-inflammatoires à médiation immunitaire (incluant des patients psoriasiques traités par biothérapie) [4]. Ils ont observé que le taux de séroprévalence vis-à-vis de la COVID-19 était très faible par rapport aux patients non traités ou aux contrôles. L'intensité de la séroprévalence était corrélée à la sévérité du retentissement clinique de la maladie, notamment lors de la phase inflammatoire (la plus à risque pour le pronostic vital). Les auteurs suggèrent un effet protecteur des inhibiteurs de cytokine chez ces patients.

Besoins et attentes des patients atteints de psoriasis et de leurs dermatologues : sont-ils couverts par les anti-IL23 ?

D'après la communication du Pr Manuelle Viguier (CHU de Reims)

1. Quels sont les ressentis et les attentes des patients atteints de psoriasis ?

L'étude MAPP (*Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic arthritis*), réalisée dans plusieurs pays, visait à identifier des patients atteints de psoriasis *via* une enquête téléphonique [5]. 3 426 patients atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique ont été inclus. Dans le groupe des patients ayant une surface cutanée atteinte > 10 %, une majorité (67 %) estimait avoir un psoriasis sévère. Mais, dans le groupe des patients avec une surface < 3 %, 22 % considéraient

également avoir une maladie sévère, ce qui suggère que la sévérité n'est pas uniquement liée à la surface cutanée atteinte. Dans le groupe avec une surface > 10 %, 39 % avaient un DLQI > 10 témoignant d'une atteinte importante de leur qualité de vie. Dans le groupe de patients ayant une surface atteinte < 3 %, 7 % avaient aussi un DLQI > 10, illustrant le fait que la surface cutanée atteinte n'est pas le seul indice de retentissement.

Les symptômes les plus gênants rapportés par les patients étaient le prurit (43 %), l'hyperkératose (23 %) et la desquamation (20 %). Certains patients avaient reçu des traitements conventionnels ou biologiques. Spontanément, les patients exprimaient des craintes sur les traitements reçus, notamment les risques encourus avec un traitement à long terme : il s'agit potentiellement d'un frein pour l'initiation ou le maintien d'un traitement.

2. Quelles sont les attentes en matière de thérapeutique de la part des dermatologues prenant en charge des patients atteints de psoriasis ?

Une étude a interrogé 391 dermatologues et 390 rhumatologues de plusieurs pays [6]. Selon les médecins, les facteurs principaux contribuant à la sévérité du psoriasis étaient la surface cutanée atteinte et la localisation des plaques. Le point de vue est donc différent entre le patient et le dermatologue.

Parmi les freins pour initier ou maintenir une biothérapie selon les médecins, le coût était cité en premier devant les données de tolérance à long terme.

Les cinq principales qualités du traitement idéal du psoriasis étaient par ordre décroissant : ne pas augmenter le risque d'infection ou de cancer, avoir un profil de tolérance gérable, permettre le blanchiment d'au moins 50 % des patients, être accessible à la prescription, être un traitement par voie orale.

3. Les besoins et attentes des patients atteints de psoriasis et de leur dermatologue sont-ils pris en compte dans les actuelles recommandations thérapeutiques françaises ?

Ces recommandations proposent un algorithme sur les objectifs à atteindre [3]. L'objectif est d'obtenir un PASI absolu ≤ 3 . Si c'est le cas, le médecin est encouragé à poursuivre le traitement. Si le PASI est > 6, le médecin est encouragé à modifier le traitement. Si le PASI est compris entre 3 et 6, le médecin peut s'aider du DLQI : si ≤ 5 , le traitement peut être poursuivi.

4. Les besoins et attentes des patients atteints de psoriasis et de leur dermatologue sont-ils comblés par les anti-IL23 ?

Le tildrakizumab est l'un des trois anti-IL23 ayant l'AMM en France. Deux études de phase III ont été publiées avec cette molécule : ReSURFACE 1 comparait 2 doses de tildrakizumab (100 et 200 mg) vs placebo et ReSURFACE 2 avait le même *design* avec un bras supplémentaire (étanercept). Les patients répondeurs étaient suivis jusqu'à 244 semaines. Les patients inclus avaient un psoriasis sévère (surface cutanée atteinte de 30 %, PASI d'environ 20, DLQI de 13-14).

À la semaine 28, 65 % avaient un PASI ≤ 3 pour le dosage 100 mg et 70 % pour le dosage 200 mg. À la semaine 28, 50 % des patients avaient un DLQI de 0 ou 1. Parmi les 85 % ayant répondu à la semaine 28, 79 % étaient toujours répondeurs à 5 ans, soit un bon maintien dans le temps (**fig. 1**).

Le profil de sécurité du tildrakizumab à long terme était favorable avec, sur 5 ans, de faibles taux d'événements cardiovasculaires, un faible taux de tumeurs malignes et un faible taux d'infections sévères. Les effets secondaires étaient comparables à ceux rapportés précédemment, sans nouveau signal de sécurité.

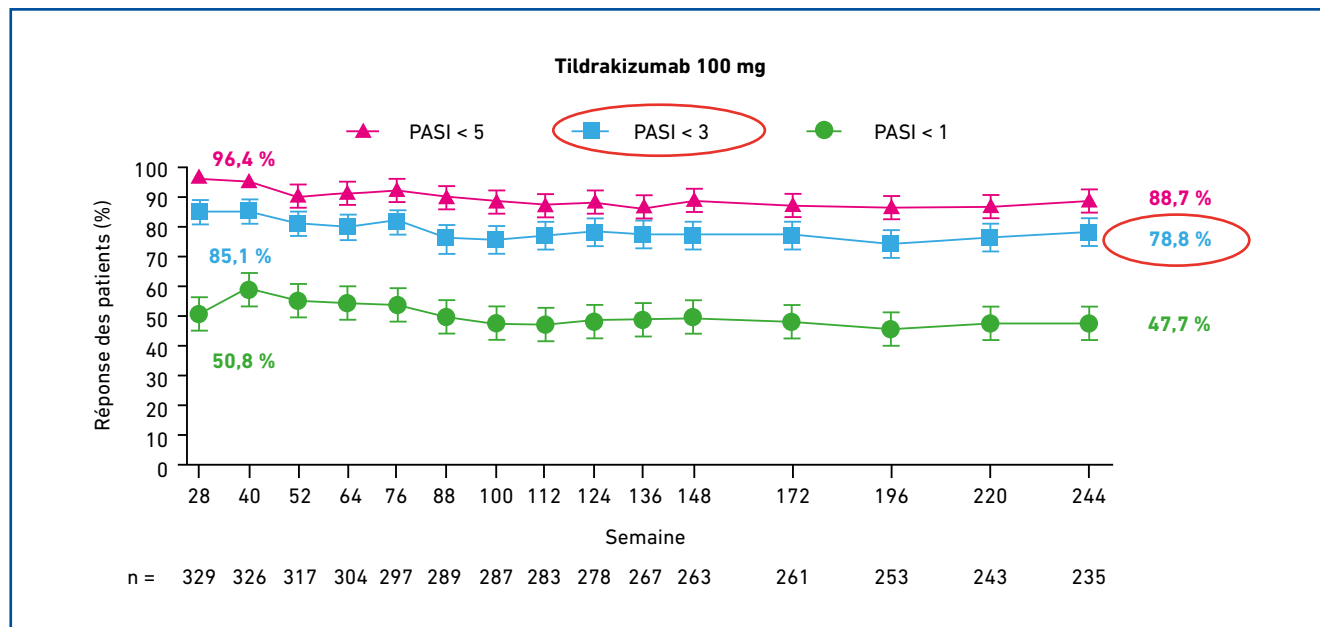


Fig. 1 : Maintien de la réponse thérapeutique (mesurée en PASI absolu) sur 5 ans. Adapté de Thaçi D *et al.* Late breaking news, EADV 2020.

Tildrakizumab et anti-IL23 : l'expérience pratique belge

D'après la communication du Dr Pierre-Dominique Ghislain (UCL Bruxelles)

Parmi les anti-IL23 disponibles en Belgique, le guselkumab l'est depuis juin 2018, le risankizumab depuis janvier 2020 et le tildrakizumab depuis juin 2020. Ce dernier était évalué par le biais d'études cliniques depuis 2013. Ainsi, plus d'une centaine de patients ont été traités par des anti-IL23.

P.-D. Ghislain a rapporté l'observation de M. X., un patient de 54 ans, ayant un surpoids, un diabète, une mauvaise hygiène de vie et un suivi médical irrégulier. Ce patient avait un psoriasis depuis 1979, alors qu'il avait 20 ans. Il présentait une forme sévère, avec des plaques épaisses et étendues (**fig. 2 et 3**). Des traitements traditionnels ont été utilisés : topiques, UV, ciclosporine et méthotrexate. En 2013, M. X. a été inclus dans un essai clinique de phase III évaluant le tildrakizumab (injection initiale, 4 semaines plus tard puis toutes les 12 semaines). Une nette amélioration a été notée en



Fig. 2 : Patient à l'inclusion.

6 semaines après la 2^e injection, le PASI était à 0 au bout de 1 an, et il est toujours blanchi aujourd'hui (**fig. 4**). P.-D. Ghislain considère que le tildrakizumab a une efficacité et une tolérance similaires à celles des deux anti-IL23.

Dans l'étude ReSURFACE 2 évaluant le tildrakizumab, 86 % des patients atteignaient un PASI < 3 à la semaine 28 et 82 % restaient à ce PASI après 5 ans [7]. Un PASI < 1 était obtenu chez 54 %



Fig. 3 : Patient à l'inclusion.

des patients à la semaine 28 et chez 52 % d'entre eux à la semaine 244. À la semaine 28, le PASI 100 était obtenu chez 28,6 % des patients, le PASI 90 chez 70,8 % des patients et le PASI 75 chez 100 % d'entre eux (données pour

Congrès – JDP



© Dr Ghislain (reproduction interdite)

Fig. 4 : Même patient 6 semaines après la 2^e injection de tildrakizumab.

la dose de 100 mg retenue pour la mise sur le marché).

Concernant l'atteinte du cuir chevelu : le scalp PGA était à 0 ou 1 chez 26 %

des patients à l'inclusion, chez 77 % à la semaine 16 et chez 86 % à la semaine 28. Pour les ongles, une efficacité importante était également notée.

Ce type d'étude sur 5 ans est essentiel pour estimer le niveau de sécurité du produit et pas seulement son efficacité. Aucun signal particulier n'est rapporté en oncologie, cardiologie ou infectiologie. Par rapport à la COVID-19, il n'y a pas de signal d'alarme des biothérapies concernant la fréquence de contamination ou la sévérité de la maladie.

La multiplicité des traitements (prochainement 4 anti-IL17 et 4 anti-IL23, en plus des molécules précédentes comme les anti-TNF) fait se questionner sur les critères de choix. Aucun critère n'est absolu mais quelques éléments peuvent orienter :

- les arguments par rapport au patient : poids, comorbidités, présence et type d'atteinte articulaire ;
- le nombre d'injections : anti-IL23 (4, 6 ou 8 injections/an), anti-IL17 (13 ou 26 injections/an) ;
- le coût : même au sein des biothérapies originales de classes récentes (anti-IL17 et 23), il existe des différences de prix significatives.

BIBLIOGRAPHIE

1. MALLBRIS L, LARSSON P, BERGQVIST S *et al.* Psoriasis Phenotype at Disease Onset: Clinical Characterization of 400 Adult Cases. *J Invest Dermatol*, 2005;124:499-504.
2. HSU DY, GORDON K, SILVERBERG JI. The inpatient burden of psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:33-41.
3. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.* French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:464-483.
4. SCHETT G, STICHERLING M, NEURATH MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol*, 2020;20:271-272.
5. LEBWOHL MG, BACHELEZ H, BARKER J *et al.* Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:871-881.e1-30.
6. VAN DE KERKHOFF PCM, REICH K, KAVANAUGH A *et al.* Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:2002-2010.
7. Thaçi D, Piaserico S, Schoenenberger A *et al.* Long-term efficacy of tildrakizumab in european patients with moderate to severe plaque psoriasis: 5 year results from Resurface 2 phase III trial. 2020.



Les Laboratoires A-DERMA

vous invitent à voir ou revoir
la *webconférence en différé*

Dermatite atopique : l'engagement des patients dans leur traitement

Modérateur : Pr Smaïl Hadj-Rabia,
Dermatologue, Hôpital Necker, Paris

◆ **Atopie et génétique**

Pr Smaïl Hadj-Rabia – Dermatologue, Hôpital Necker, Paris

◆ **Le traitement de fond de la dermatite atopique : les émoullients, quel que soit le degré de sévérité**

Pr Anne-Claire Bursztejn – Dermatologue, CHRU, Nancy

◆ **Les ateliers de l'atopie au tournant de la décennie**

Mme Hélène Dufresne – École de l'atopie, Hôpital Necker, Paris

◆ **Le fardeau de la DA : perceptions différentes entre le médecin et le patient**

Dr Valérie Bronsard – Dermatologue, Cagnes-sur-Mer



Cette webconférence est accessible sur le site :

<https://aderma.realites-dermatologiques.com>

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

méthotrexate
50 mg/ml

5 secondes*
seulement pour
plus de confort
à l'injection !

Plus de
25 millions
de stylos vendus
dans le monde**



medac

Veillez consulter le résumé des caractéristiques du produit disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.