

Fiche de dermoscopie n° 18

Les dermatoses végétantes

Le mélanome en 2021 : que faut-il savoir ?

Dernières avancées sur la prise en charge des grands brûlés

Traitement topique de l'eczéma avec infection bactérienne

Zinc : un oligoélément essentiel dans l'immunité antivirale

Les cellules dendritiques

Le Plaquenil encore et toujours



## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

## RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

## DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

## 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

espaceGraphic  
Mutilva Baja – Espagne  
Commission Paritaire : 0122 T 81119  
ISSN : 1155-2492  
Dépôt légal : 1<sup>er</sup> trimestre 2021

## Sommaire

Mars 2021

n° 299



## PEAU ET MÉDECINE LÉGALE

- 6** Le Plaquenil encore et toujours  
S. Kornfeld-Lecanu

## FICHE PRATIQUE

- 7** Fiche de dermoscopie n° 18  
L. Thomas

## REVUES GÉNÉRALES

- 18** Les dermatoses végétantes  
M. Fournier, E. Begon
- 24** Le mélanome en 2021:  
que faut-il savoir ?  
C. Pagès
- 29** Dernières avancées sur la prise  
en charge des grands brûlés  
A. Baus, M. Chatard, E. Bey,  
P. Duhamel
- 38** Traitement topique de l'eczéma  
avec infection bactérienne:  
état actuel des connaissances sur  
la bétaméthasone et l'acide  
fusidique  
C. Gauche, E. Bourdon-Lanoy,  
A. Cazorla

## MICRONUTRITION ET MÉDECINE FONCTIONNELLE

- 44** Zinc: homéostasie, rôles, carences.  
Un oligoélément essentiel  
dans l'immunité antivirale  
S. Béchaux

## IMMUNOLOGIE POUR LE PRATICIEN

- 49** Les cellules présentatrices  
d'antigènes (I): cellules dendritiques  
O. Dereure

Un bulletin d'abonnement est en page 28.  
Image de couverture:  
©thodonal88@shutterstock.

# 16<sup>es</sup> JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATOLOGIE



## Programme scientifique

Le Dock Pullman – Paris-Aubervilliers

Jeudi 14 octobre 2021

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

Sous la présidence du Pr Smaïl Hadj-Rabia

### **Dermatoses infantiles systémiques**

Sous la présidence du Dr Maryam Piram

Vendredi 15 octobre 2021

### **La main en dermatologie**

Sous la présidence des  
Prs Camille Francès  
et Philippe Berbis



Possibilité d'inscription  
et de règlement en ligne sur : [www.jird.info](http://www.jird.info)

## I Peau et médecine légale

# Le Plaquenil encore et toujours

→ S. KORNFELD-LECANU

Service de Dermatologie,  
Institut Arthur Vernes, PARIS.

### ■ Cas clinique

Il s'agissait d'une patiente âgée de 75 ans présentant depuis une vingtaine d'années une éruption estivale en Bretagne touchant uniquement le décolleté et les avant-bras. Dans ses antécédents, on notait : hypertension artérielle (HTA), hypothyroïdie, diabète de type 2 et syndrome dépressif. La photoprotection par crème solaire indice 50 ou vêtement couvrant ne semblait pas empêcher l'apparition de l'éruption.

À l'automne 2016, pour la première fois, l'éruption du décolleté ne s'amenda pas, mais au contraire s'étendit et persista avec une sensation de brûlure. La patiente consulta un dermatologue qui constata "des plaques érythémateuses un peu papuleuses sur les avant-bras et le décolleté". Il suspecta soit une réaction médicamenteuse au diurétique thiazidique qu'elle prenait quotidiennement (qui peut induire d'authentiques lupus médicamenteux), soit une photodermatose. Il préconisa le changement du traitement antihypertenseur, effectua un bilan biologique avec recherche des FAN et prescrivit des dermocorticoïdes.

La patiente consulta à nouveau 3 mois plus tard sans aucune amélioration clinique. Le dermatologue effectua une

biopsie et débuta immédiatement un traitement par Plaquenil. Quinze jours après le début du traitement, la patiente présenta une éruption érythémateuse extensive sur tout le corps recouverte de pustulètes pour laquelle elle dut être hospitalisée. Il s'agissait d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) induite par le Plaquenil dont l'évolution fut favorable avec disparition de tous les signes cliniques.

### ■ Discussion médico-légale

L'expert a considéré qu'il s'agissait d'une erreur de prescription et non d'un aléa thérapeutique, et a donc considéré que le dermatologue avait commis une faute médicale.

La Cour de cassation a défini l'aléa thérapeutique comme "la réalisation, en dehors de toute faute, d'un risque accidentel inhérent à l'acte médical et qui ne peut être maîtrisé" (CA Paris, 1<sup>er</sup> ch., sect. B, no 03/07587, 4 mars 2005). L'aléa thérapeutique ne peut être admis que pour des risques qui ne sont pas courants. En effet, le médecin, dans son devoir d'information (art. L.1111.2 du Code de la santé publique), doit prévenir le patient des risques fréquents et graves normalement prévisibles.

Compte tenu du caractère exceptionnel de la PEAG au Plaquenil [1], le dermatologue n'a pas failli à son devoir d'in-

formation. L'avis de l'expert judiciaire sollicité dans ce dossier paraît discutable. Celui-ci n'a pas mis en cause le devoir d'information du dermatologue mais l'indication du Plaquenil dans cette expertise.

Les deux diagnostics probables dans ce dossier (lupus médicamenteux induit ou photodermatose) requièrent, après arrêt du traitement inducteur potentiel et échec du traitement local, la prescription du Plaquenil [2, 3]. Le dermatologue n'a donc pas commis d'erreur de prescription. Tout dermatologue diligent et compétent aurait fait la même prescription. Cette observation démontre le caractère parfois subjectif de l'expertise médicale.

### BIBLIOGRAPHIE

1. FARDET L, REVUZ J. Antipaludéens de synthèse. *Ann Dermatol Venerol*, 2005;132:665-674.
2. JEANMOUGIN M. Lucite estivale bénigne et lucite polymorphe. *Thérapeutique dermatologique*, 2017.
3. FRANCÈS C, CHASSET F. Du bon usage de l'hydroxychloroquine. *Dermatologie pratique*, 2017.

L'auteure est membre du réseau de médecins conseils de la MACSF.

## ■ Fiche pratique

# Fiche de dermoscopie n° 18

### ■ Cas clinique

Il s'agit d'une femme de 69 ans, de phototype IIIb avec une aptitude moyenne au bronzage. Elle n'a jamais vécu outre-mer, n'a jamais fait d'UV artificiels, son activité professionnelle était à 100 % intérieure et ses loisirs ensoleillés sont modérés.

Elle est adressée en consultation par le service de gynécologie pour l'évaluation d'une pigmentation vulvaire d'ancienneté inconnue découverte à l'occasion d'un examen systématique alors qu'elle consultait pour un problème distinct d'incontinence urinaire.

L'anamnèse familiale ne retrouve aucun antécédent dermatologique ou cancérologique.

La patiente ne signale aucun signe fonctionnel en lien avec cette pigmentation dont elle ignorait l'existence, ayant cessé toute surveillance gynécologique après sa dernière grossesse il y a 37 ans. Elle n'a jamais présenté de saignement ou de prurit vulvaire ni anciennement, ni récemment. La lésion est étendue mais elle ne présente pas de zone en relief notable ni à l'inspection, ni à la palpation.

La photographie clinique est présentée sur la **figure 1**.

Les clichés dermoscopiques de diverses zones de la lésion en immersion + polarisation avec protection de la fenêtre du photodermoscope par un film transparent autocollant stérile à usage unique (Tegaderm 10 × 12) sont présentés sur la **figure 2**.



Fig. 1.

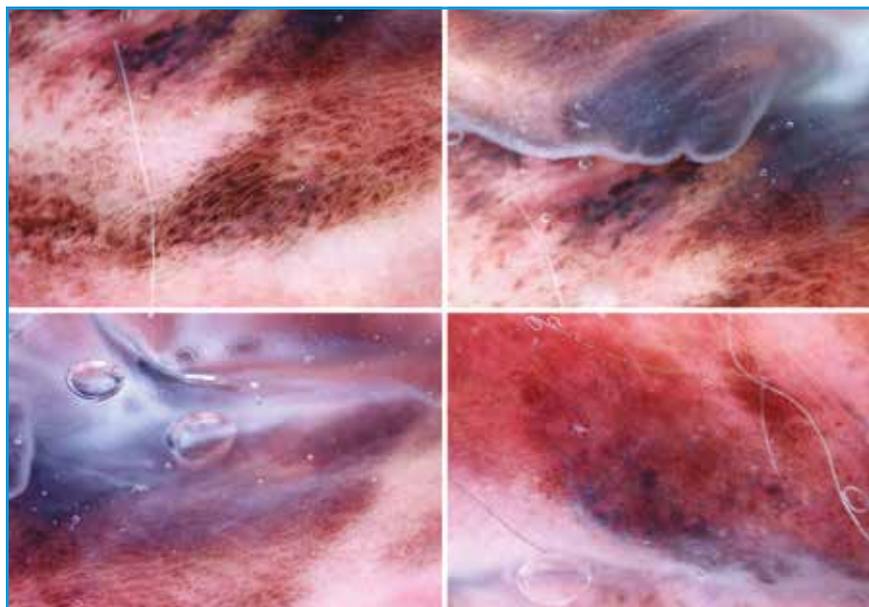


Fig. 2.

**Quel est votre diagnostic ?**

**Quelle est votre proposition de prise en charge ?**

## Fiche pratique

### Solution

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

Cette pigmentation vulvaire est d'ancienneté inconnue. Macroscopiquement, elle est étendue de manière bilatérale mais asymétrique sur les faces muqueuses des deux petites lèvres et la paroi vaginale. Elle s'étend en avant depuis le méat urinaire jusqu'à la fourchette en arrière. Elle est maculeuse, à contours géographiques et plutôt monochrome brun foncé.

En dermoscopie, elle est franchement polychrome avec la présence des 6 couleurs classiques de la dermoscopie des lésions pigmentées (noir, brun clair, brun foncé, gris-bleu, blanc et rouge). Cette lésion est multicomposée (globules, tirets, images arciformes encore appelées "en écailles de poisson", taches hyperpigmentées et hypopigmentées sans structure) et asymétrique avec un très haut degré de désordre architectural.

Elle présente en outre des zones de dépigmentation réticulée, plusieurs zones de voile gris-bleu, des plages sans structure blanches ou grises et quelques zones de dépigmentation pseudo-cicatri-

cielle avec présence de lignes blanches et brillantes ("chrysalides").

L'architecture dermoscopique globale et les symptômes dermoscopiques associés sont très évocateurs de mélanome.

#### 2. Quelle est votre proposition de prise en charge ?

La biopsie s'impose, toutefois, même si la dermoscopie met en évidence des éléments très évocateurs de mélanome, l'examen clinique à lui seul suffisait à en poser l'indication, comme c'est souvent le cas dans cette topographie où il est malheureusement bien rare d'observer des tumeurs à une phase précoce.

#### 3. Solution

L'examen histologique d'une biopsie prélevée dans la zone la plus sombre révélera un mélanome de type MLM, de niveau IV de Clark et Mihm et de 1,40 mm d'épaisseur, non ulcéré, avec un index mitotique de 0/mm<sup>2</sup> (méthode du *hot spot*).

L'évaluation endovaginale pratiquée par le service de gynécologie montrera une

atteinte étendue à toute la paroi vaginale antérieure et postérieure jusqu'aux culs-de-sac, rendant toute tentative de traitement chirurgical déraisonnable car très mutilante selon la RCP d'oncogynécologie. Le bilan d'imagerie avec TEP-scanner FDG corps entier et IRM cérébrale ne montrait pas d'évolution métastatique à distance.

La RCP d'oncodermatologie proposera une radiothérapie externe (48 Gy en 20 fractions) suivie d'une curiethérapie endovaginale (14 Gy en 2 fractions) puis d'un traitement de type "adjuvant" (en présupposant que la patiente était en rémission complète après la radiothérapie-curiethérapie, ce qui n'a pu être observé que macroscopiquement bien sûr) par anti-PD1 pendant une année. La tolérance globale du traitement a été bonne et la patiente est en rémission complète 21 mois après le diagnostic initial et 7 mois après la fin du traitement adjuvant par anti-PD1. Elle fait toujours l'objet d'une surveillance clinico-radio- logique trimestrielle.

### Commentaires

Cette histoire et ce tableau clinique sont assez caractéristiques de la présentation habituelle des mélanomes génitaux féminins avec, malheureusement, un diagnostic relativement tardif chez une patiente ménopausée ayant cessé depuis longtemps toute surveillance gynécologique et chez laquelle il est impossible de dater le début, probablement assez ancien, des signes. Notons toutefois que les signes révélateurs les plus communs du mélanome vulvaire que sont la gêne, l'inconfort, la douleur, le prurit et, plus encore, le saignement, étaient ici absents.

Il faut, bien sûr, reconnaître que la dermoscopie ne constitue qu'une très faible valeur ajoutée à l'examen clinique et à la démarche diagnostique chez cette patiente qui, sur la constatation des seuls signes cliniques, même en l'absence de

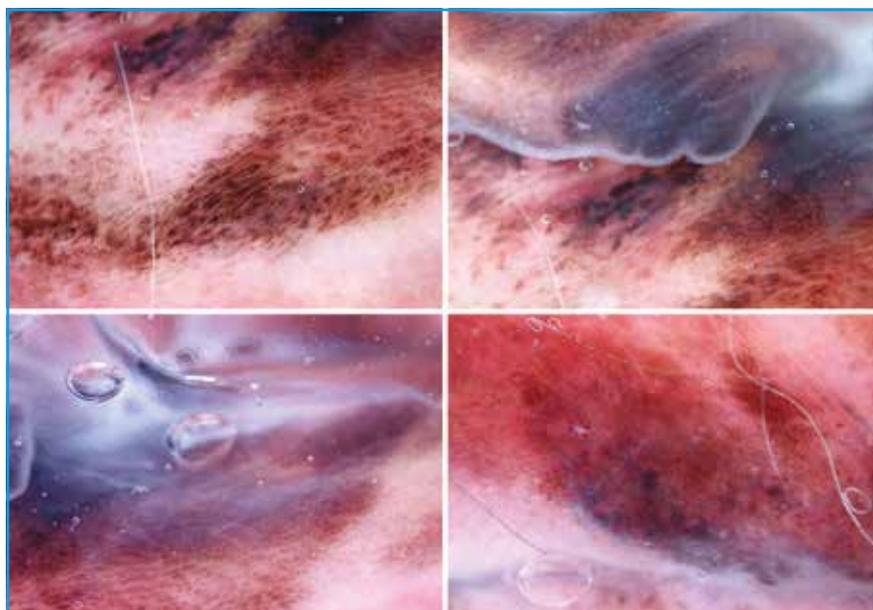


Fig. 3.

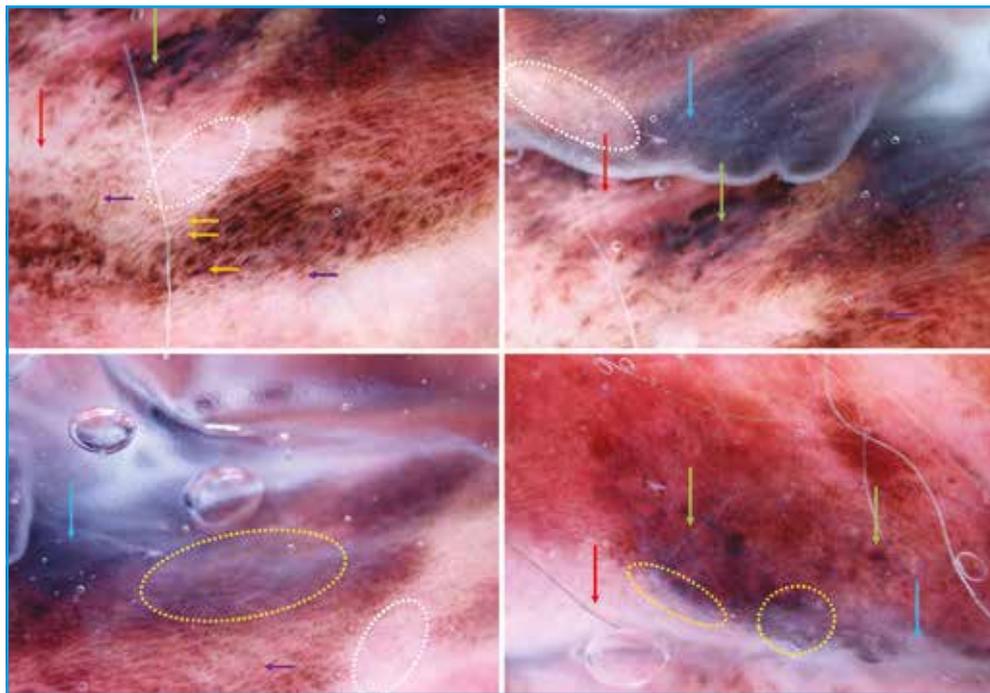


Fig. 4.

signe fonctionnel, se devait d'être soumise à un prélèvement pour un examen anatomopathologique.

Toutefois, ce cas clinique nous permet, par sa richesse sémiologique, d'illustrer de manière didactique les manifestations dermoscopiques du mélanome des muqueuses. Comme nous le verrons dans la suite de cette fiche, le diagnostic des lésions pigmentées des muqueuses, même aidé de la dermoscopie, demeure extrêmement difficile et son approche doit être marquée par une (très) grande humilité. Ainsi, un recours facile au contrôle histopathologique (voire à l'examen en microscopie confocale lorsque qu'un opérateur

entraîné à cette méthode est disponible) et à la surveillance constitue une règle de prudence plus que souhaitable dans ces topographies.

**Le patron dermoscopique global (fig. 4)** est ici multicomposé et asymétrique avec polychromie et désordre architectural :

- Les six couleurs classiques de la dermoscopie sont présentes (noir, brun foncé, brun clair, rouge, gris-bleu et blanc).

- On retrouve des éléments sémiologiques déjà connus dans d'autres topographies :
  - globules ;
  - taches ;
  - réticulation ;

- aires sans structure hyper- ou hypopigmentées.

- Mais également des éléments sémiologiques assez propres, ou plus fréquents sur les muqueuses :

- les tirets (**petites flèches oranges**) ;

- les – ici rares et de dessin parfois grossier – images arciformes (encore appelées “en écailles de poisson”) (**petites flèches violettes**).

- Le grand nombre d'éléments sémiologiques distincts au sein de la même lésion permet de définir un patron multicomposé.

- L'arrangement désordonné de ces différents éléments sémiologiques permet de rete-

nir un désordre architectural majeur (“chaos” en langage néo-métaphorique).

- Il existe enfin une grande asymétrie de contenus (toujours bien plus significative en dermoscopie que l'asymétrie de contours). D'ailleurs, en topographie muqueuse génitale ou oculaire, la juxtaposition physiologique de différentes structures anatomiques provoque volontiers de telles asymétries de contours, le plus souvent non significatives.

**Les symptômes dermoscopiques individuels en faveur de la malignité additionnels au patron multicomposé et asymétrique (fig. 4) appartiennent à deux groupes distincts :**

- Un groupe commun avec le reste de la dermoscopie :

- un voile gris-bleu (**longues flèches bleues**) ;

- des globules et taches irréguliers dans leur disposition, leur taille et leur contour (**longues flèches vertes**) ;

- des zones de dépigmentation pseudo-cicatricielle.

- Un groupe plus particulièrement retenu comme significatif par plusieurs travaux concernant le mélanome des muqueuses :

- des zones sans structure gris-blanc (**cerclées de pointillés blancs**) ;

- des zones de dépigmentation réticulaire ou “réseau inversé” (**dans les cercles pointillés jaunes**).

## I Fiche pratique

# Dermoscopie des lésions pigmentées des muqueuses et semi-muqueuses

**L. THOMAS**

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

### Contexte, nosologie et technique dermoscopique

#### 1. Contexte

La dermoscopie reflète l'anatomie, les propriétés optiques de la peau et des chromophores qui y sont inclus. Ainsi, certaines localisations anatomiques, comme les ongles, les paumes et plantes et le visage, déjà étudiées dans les fiches précédentes, constituent une "exception anatomique" compte tenu notamment d'une architecture de leur jonction dermoépidermique différant largement de ce qui est observé sur le reste de la peau. Deux zones supplémentaires d'exception anatomique méritent d'être mentionnées : les cicatrices (qui feront l'objet d'une prochaine fiche) et les muqueuses et semi-muqueuses abordées ici.

L'approche diagnostique des lésions pigmentées des muqueuses et semi-muqueuses présente une quadruple singularité :

- une anatomie différente du reste de la peau mais également d'un point à un autre du même territoire étudié ;
- un accès moins facile à l'examen (organes génitaux, marge anale) ou des habitudes d'examen moins systématiques dans des topographies situées sur des zones frontières de la discipline dermatologique (bouche, muqueuse palpébrale) ;
- une relative réticence des dermatologistes à la biopsie dans ces zones, ce qui apparaît justifié pour la conjonctive

palpébrale ou le clitoris mais bien moins dans les autres localisations ;

– un concept nosologique dit de "lentiginose/mélanose bénigne des muqueuses" aux contours flous et constituant un diagnostic différentiel très difficile voire impossible avec le mélanome, en particulier en zone génitale et anale.

#### 2. Nosologie

Le **mélanome des muqueuses** (MLM pour *mucosal lentiginous melanoma*) se caractérise initialement par la présence d'une composante de phase de croissance radiale dont la prolifération mélanocytaire atypique atteint la couche basale de manière dense et continue au sein d'un épithélium hyperpigmenté d'architecture lentigineuse. Il est donc, au côté des mélanomes de Dubreuilh (LMM, *lentigo maligna melanoma*) et des mélanomes acraux (ALM, *acral lentiginous melanoma*), membre de la famille des mélanomes lentigineux. Cette famille s'oppose histologiquement à celle des mélanomes, dont la phase de croissance radiale contient des mélanocytes ascensionnant dans l'épiderme et pour cela dits "pagétoïdes" (SSM, *superficial spreading melanoma*), et à celle des mélanomes, constitués exclusivement d'une phase de croissance verticale (NM, *nodular melanoma*) et dont l'aspect histopathologique est très difficilement distinguable voire indistinguable d'une métastase cutanée de mélanome.

Le **lentigo des muqueuses** est le principal diagnostic différentiel clinique du mélanome de type MLM des muqueuses. Il est encore dénommé, lorsqu'il est particulièrement étendu, "**mélanose bénigne des muqueuses**". Il s'agit d'une

hyperplasie épithéliale hyperpigmentée d'architecture lentigineuse. Elle peut s'accompagner d'aucune hyperplasie mélanocytaire significative. On y relève cependant parfois la présence de mélanocytes très dendritiques et même enfin, dans certains cas, une prolifération mélanocytaire, parfois atypique, mais restant peu dense et discontinue dans la couche basale. Ces lésions de mélanose bénigne des muqueuses ont volontiers une architecture plurifocale avec juxtaposition de zones plus ou moins riches en mélanocytes jonctionnels et de zones sans hyperplasie mélanocytaire significative mais avec seulement un épithélium hyperpigmenté d'architecture lentigineuse dont on pense qu'il pourrait s'agir de la forme initiale de la maladie.

On voit bien, à la lecture de ces définitions, que la frontière entre mélanome de type MLM et lentigo/mélanose bénigne des muqueuses est floue, laissant la place pour un glissement nosologique de l'un vers l'autre.

On peut noter qu'était flou également le vieux concept de "mélanose précancéreuse de Dubreuilh", aujourd'hui abandonné au profit de son rattachement au mélanome LMM dont elle serait la forme *in situ* intraépidermique. Toutefois, même s'il apparaît souhaitable qu'une clarification nosologique soit opérée dans le spectre des pigmentations des muqueuses, notons que le rattachement nosologique a pu conduire, pour le mélanome de Dubreuilh, à des excès de thérapeutiques dites éradicatrices "à but cancérologique" dont il est peut-être souhaitable de préserver les muqueuses dont les traitements, notamment chirurgicaux, peuvent être mutilants.

Mais pour le clinicien en charge de l'approche diagnostique, ce flou nosographique a trois conséquences très perturbantes :

- Dans certains cas, la mélanose bénigne des muqueuses, identifiée comme telle par un ou plusieurs prélèvements histopathologiques, “devient” quelques années plus tard un authentique mélanome des muqueuses, soit qu'il s'agisse de la même maladie, soit que la seconde soit restée plus ou moins longtemps sous-diagnostiquée du fait de leur parenté anatomoclinique.

- Le diagnostic différentiel clinique entre deux entités dont la distinction histopathologique est floue est une vraie gageure. Il faut donc admettre que les positions diagnostiques prises, même après un (ou plusieurs) examen(s) histologique(s) rassurant(s), doivent pouvoir être remises en cause au cours de l'évolution, imposant donc la plus grande prudence et des contrôles cliniques, voire histopathologiques, réguliers.

- Enfin, le suivi évolutif clinico-dermoscopique, hors cas d'apparition de signes patents de malignité, est volontiers pris en défaut puisque les mélanomes des muqueuses se caractérisent, comme tous les mélanomes lentigineux, initialement habituellement par des changements cliniques discrets et une extension lente de leur surface alors même que les mélanoses bénignes des muqueuses ne sont pas du tout stables ni cliniquement ni dermoscopiquement.

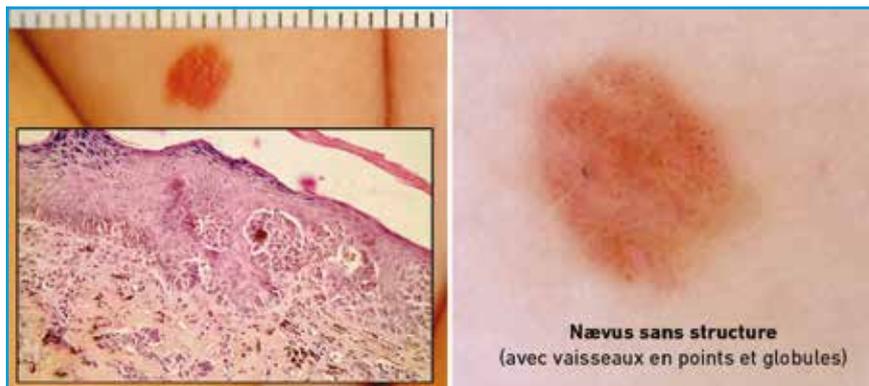
Notons pour finir que, pour les anatomopathologistes, la zone génitale masculine ou féminine constitue également une “topographie spéciale” (tout comme les oreilles, l'ombilic, le mamelon et les extrémités) dans laquelle il existe un risque de surdiagnostic de mélanome dans le cas de nævus génitaux dont l'architecture et, dans une moindre mesure la cytologie, peut être suffisamment inhabituelle (**fig. 5**) pour créer un risque de confusion.

Tous ces éléments concourent à s'assurer – comme toujours en dermatologie, mais tout particulièrement pour la prise en charge de ces pigmentations des muqueuses – d'une bonne communication avec les anatomopathologistes et de la tenue régulière de réunions de confrontation anatomoclinique pour discuter les cas difficiles et/ou discutables. C'est aussi l'occasion d'insister sur la nécessité de recueillir, le plus systématiquement possible, de bons documents photographiques et photodermoscopiques initiaux et évolutifs pour pouvoir les confronter régulièrement aux préparations histologiques.

### 3. Technique dermoscopique

Dans ces zones muqueuses et semi-muqueuses, la dermoscopie peut être pra-

tiquée en lumière polarisée sans contact mais les reliefs présents dans ces topographies rendent cet examen difficile “à main levée” en raison des plans focaux multiples entraînant de vastes zones de flou visuel. C'est la raison pour laquelle nous préférons la dermoscopie optique ou numérique de contact en immersion avec (plutôt que sans) lumière polarisée. Dans ces topographies, l'immersion dans un gel hydroalcoolique est, bien sûr, exclue : nous utilisons soit du gel d'échographie incolore stérile en sachet à usage unique (*EDM medical imaging* ou équivalent), soit un savon doux gynécologique incolore en évitant soigneusement de créer des bulles gênant l'examen (**fig. 6**). La surface de contact devra être isolée (**fig. 7**) soit avec un film alimentaire, soit avec un film transparent stérile autocollant à usage unique (Tegaderm ou équivalent).



**Fig. 5.**



**Fig. 6.**

## Fiche pratique



Fig. 7.



Fig. 8.

Pour la prise de photos, notamment pour un usage en téléexpertise, nous recommandons l'usage systématique de la photodermoscopie de contact, en lumière polarisée, en immersion dans une couche épaisse de gel d'échographie, et la prise de nombreux

clichés selon différents angles et en couvrant toute la zone lésionnelle en plusieurs champs photographiques si nécessaire.

Avant d'envisager les principales caractéristiques des lésions pigmentées des

muqueuses, notons que, malheureusement, les diagnostics de mélanome dans ces topographies sont bien souvent posés à des stades avancés (fig. 8) en raison d'un retard diagnostique lui-même lié à un accès souvent difficile ou inhabituel à l'examen clinique des zones anatomiques concernées. La dermoscopie, comme dans le cas introductif, joue alors un rôle marginal dans la prise de décision.

Quant au diagnostic précoce du mélanome et à son diagnostic différentiel avec la mélanose bénigne des muqueuses, il devra être marqué par une très grande humilité et un recours facilité, au moindre doute, à l'examen histologique, à la surveillance dermoscopique numérique et à la remise en cause des diagnostics antérieurs, même histologiques.

### Le mélanome en zone muqueuse

Que ce soit dans les topographies muqueuses ou semi-muqueuses génitales, anales, orales ou oculo-palpébrales, les caractéristiques sémiologiques clinico-dermoscopiques des mélanomes sont assez similaires et comportent des symptômes déjà connus en dermoscopie générale :

- patron multicomposé (à partir de 3 éléments sémiologiques distincts au sein de la même lésion) et asymétrique (fig. 2 à 4, 9, 10 à 14) ;
- polychromie (fig. 2 à 4, 10, 11 et 14) ;
- voile gris-bleu maculeux ou papuleux (fig. 2 à 4, 9 et 14) ;
- zones de dépigmentation pseudo-cicatricielle avec, en lumière polarisée, des lignes blanches et brillantes ("chrysalides") (fig. 2 à 4, 9, 10, 11 et 14) ;
- zones sans structure hyperpigmentées ("taches" ou "blotches") de répartition asymétrique (fig. 2 à 4, 10, 12 à 14) ;
- ulcération(s).

Et des symptômes plus particulièrement regardés comme significatifs dans cette

topographie même s'ils ne lui sont pas exclusifs:  
 – dépigmentation réticulée (ou “réseau inversé”) (fig. 10 et 14);

– zones sans structure grises ou blanc grisâtre (fig. 2 à 4, 11 et 14);  
 – association de zones sans structure grises, blanches et brunes (fig. 2 à 4, 11 et 14);

– caractère papuleux de la lésion (fig. 8, 10 et 13);  
 – en zone génitale, caractère unilatéral/uniloculaire de la lésion (fig. 9).



Fig. 9.



Fig. 10.

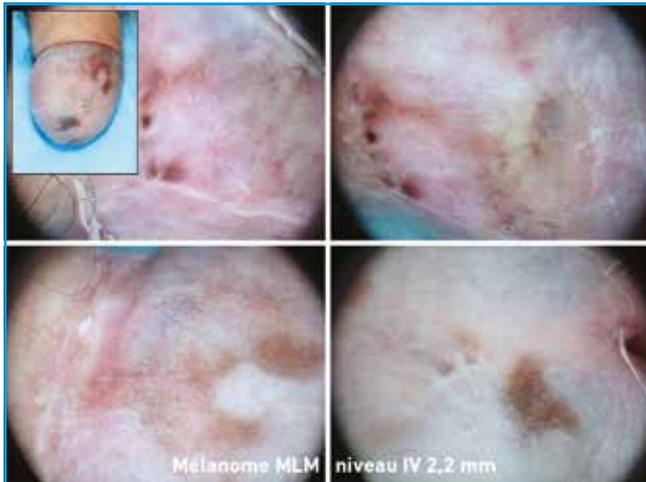


Fig. 11.



Fig. 12.



Fig. 13.



Fig. 14.

## Fiche pratique

### Lentigo, lentiginose et mélanose bénigne des muqueuses

La présentation dermoscopique la plus habituelle du lentigo bénin/mélanose bénigne des muqueuses est monochrome et mono- ou bicomposée (fig. 15 à 18). C'est en particulier le cas des lésions de

petite taille pour lesquelles la question d'un diagnostic de mélanome ne se pose d'ailleurs pas vraiment. En zone génitale, le caractère multiple et volontiers bilatéral des lésions est également un élément souvent rassurant (fig. 6, 17 et 18). En revanche, la sémiologie élémentaire des lentigos et mélanoses bénignes des muqueuses est très riche, avec des struc-

tures non seulement homogènes (fig. 19), réticulaires (fig. 15) ou globulaires (fig. 6 et 17) mais aussi parfois des images plus volontiers associées à cette topographie même si elles ne sont pas électives. On décrit ainsi des images arrondies ("anneaux") (fig. 20), des images arciformes ("écailles de poisson") (fig. 21), des images linéaires courtes ("tirets")



Fig. 15.



Fig. 16.



Fig. 17.



Fig. 18.



Fig. 19.



Fig. 20.



Fig. 21.

(fig. 16) ou plus longues en lignes parallèles (“empreintes digitales”) (fig. 18).

Dans les formes étendues de mélanose bénigne des muqueuses, des patrons multicomposés et asymétriques polychromes associant de nombreux éléments différents rendent l’interprétation clinico-dermoscopique difficile, voire impossible (fig. 19). Le recours à la microscopie confocale et/ou la biopsie et à la remise en doute régulière du diagnostic s’imposera souvent au cours d’une surveillance prudente marquée par une très grande humilité.

■ **Nævus des muqueuses**

Notons à nouveau ici qu’en topographie génitale l’écueil principal en matière de nævus est anatomopathologique, avec un risque de surdiagnostic de mélanome dans ces zones qui constituent donc des “topographies spéciales” non seulement pour les dermatologistes mais aussi pour les anatomopathologistes (fig. 5, *cartouche en bas à gauche*).

>>> **Les nævus communs des muqueuses** sont volontiers monochromes et sans grand désordre architectural. Ils présentent volontiers un patron globulaire (fig. 22) ou sans

structure hyperpigmenté (“homogène”) (fig. 5). Lorsqu’ils sont peu pigmentés,

on peut y percevoir des vaisseaux en points et globules (fig. 5). Les nævus des muqueuses sont le plus souvent monochromes ou bichromes et se caractérisent volontiers par une asymétrie de contours (elle, liée à l’anatomie) mais ils conservent en revanche une bonne symétrie de contenu.

>>> **Le nævus bleu des muqueuses** est dermoscopiquement habituellement assez superposable à ce qui est observé dans d’autres topographies avec un patron monocomposé bleuté, sans structure et à contours flous (fig. 23). Dans ces cas, la difficulté principale est souvent liée à sa “découverte récente” par le patient ou son médecin et donc à la difficulté à en affirmer la stabilité. Cette difficulté est habituellement assez facilement surmontée par un contrôle



Fig. 22.



Fig. 23.

## Fiche pratique

clinique et dermoscopique à M3 puis M12, idéalement basé sur des comparaisons photographiques de bonne qualité (fig. 24).

### Autres lésions pigmentées des muqueuses

#### 1. Kératose séborrhéique

Assez fréquentes sur les semi-muqueuses génitales, périanales et palpébrales, les kératoses séborrhéiques y sont volontiers plutôt planes et pas toujours très pigmentées. Les ouvertures pseudo-comédoniennes et les kystes de milium sont rares. En revanche, les vais-

seaux de type papillaire (“en épingles à cheveu” entourés d’un halo clair) permettent volontiers de suspecter le diagnostic (fig. 25). Notons toutefois que ces vaisseaux ne sont pas spécifiques et peuvent être observés dans les condylomes HPV-induits.

#### 2. Maladie de Bowen

La maladie de Bowen est volontiers pigmentée en région semi-muqueuse génitale ou périanales. Ainsi, le diagnostic reposera moins sur la présence de vaisseaux glomérulaires regroupés en bouquets, souvent peu ou mal visibles, que sur la présence de points pigmentés alignés (fig. 26).

#### 3. Tumeurs annexielles pigmentées

Les tumeurs sudorales sont volontiers bleutées et leur présence en région génitale et/ou palpébrale est relativement fréquente.

>>> Notons ici la fréquence particulière de l’**hidrocystome** en région palpébrale. Il se caractérise en dermoscopie par un fond nacré légèrement bleuté et la présence de fines télangiectasies arborescentes (fig. 27) qui sont parfois sources de confusion avec un carcinome basocellulaire.

>>> L’**hidradénome papillifère** (fig. 28) et le syringocystadénome papillifère ne

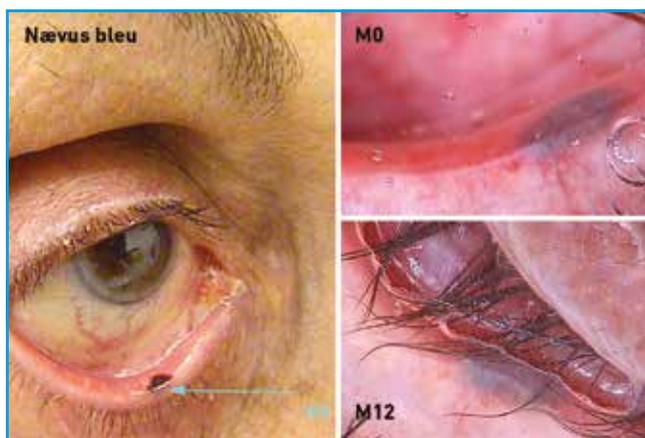


Fig. 24.

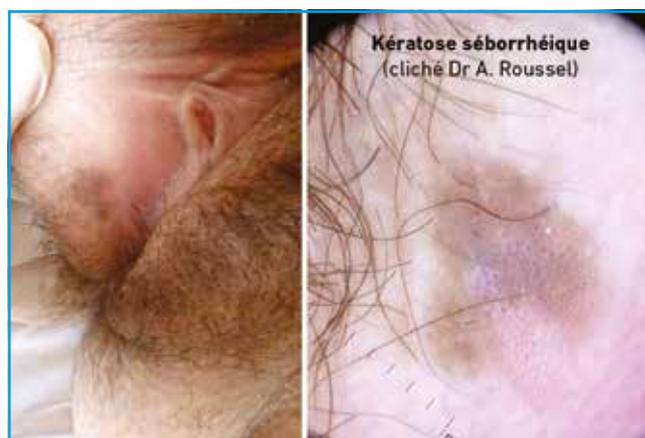


Fig. 25.



Fig. 26.



Fig. 27.

## POINTS FORTS

- Le **diagnostic dermoscopique des lésions pigmentées des muqueuses** est difficile et leur approche diagnostique doit se faire avec une **très grande humilité** :
  - les lésions muticomposées, polychromes, avec zones sans structure blanc grisâtre et dépigmentation réticulaire sont suspectes de mélanome ;
  - les lésions monochromes, mono- ou bicomposées correspondent habituellement à des nævus ou à une lentiginose/mélanose bénigne des muqueuses.
- Les **nævus des muqueuses** sont volontiers monochromes, soit globulaires, soit sans structure, soit bleus avec, pour les moins pigmentés d'entre eux, des vaisseaux en points et globules. Il ne faut pas se laisser abuser par le caractère volontiers asymétrique de leurs contours alors que ces lésions conservent une bonne symétrie de contenu.
- Les **mélanoses/lentigos bénins des muqueuses** se caractérisent également par des éléments sémiologiques globulaires ou sans structure pigmentés mais aussi par des éléments arrondis (“en anneau”), arciformes (“en écailles de poisson”), en courtes structures linéaires (“en tirets”) ou en plus longues structures linéaires parallèles (“en empreintes digitales”).
- Le concept même de **mélanose bénigne des muqueuses** ayant une définition floue, les formes étendues devront faire l'objet d'une surveillance sans hésiter à recourir à la biopsie (ou la microscopie confocale) et à **la remise en cause des diagnostics, même histologiques, précédemment établis.**
- D'autres lésions pigmentées (kératoses séborrhéiques, angiomes et angiokératomes, maladie de Bowen et tumeurs annexielles en particuliers sudorales) peuvent être évoquées par l'examen dermoscopique en zone muqueuse.



Fig. 28.

sont pas rares en pathologie vulvaire. Leur aspect papuleux et parfois leur couleur bleue homogène avec limites nettes et télangiectasies arborescentes (*fig. 28*) sont également parfois sources de confusion avec un carcinome basocellulaire.



Fig. 29.

#### 4. Lésions vasculaires

Les angiomes dits “séniles” (souvent uniques) sont fréquents sur les lèvres et les angiokératomes (le plus souvent multiples) fréquents sur les organes génitaux.

Ils sont habituellement facilement reconnus sur leur patron “sacculaire” (*fig. 29*).

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

## I Revues générales

# Les dermatoses végétantes

**RÉSUMÉ :** Cet article a pour but de décrire les différentes pathologies cutanées pouvant prendre un caractère “végétant”.

Le terme “végétant” vient du latin *vegetare* signifiant “croître”, “prendre de l’expansion” ou encore “le fait de croître de plus en plus”. Le terme “végétant” est mal défini en dermatologie. Il caractérise des lésions cutanées exophytiques, pseudo-verruqueuses, papillomateuses, humides et friables. En cela, il se différencie des lésions exophytiques solides et sèches telles que nous les connaissons dans les carcinomes proliférants ou métastases cutanées. Il peut prendre au visage un caractère monstrueux et défigurant.

Ce caractère végétant, présent dans plusieurs pathologies dermatologiques, infectieuses, inflammatoires ou toxiques, peut permettre d’orienter l’œil du dermatologue vers l’un de ces diagnostics.



**M. FOURNIER**  
Service de Dermatologie, CH René Dubos,  
PONTOISE.



**E. BEGON**

### ■ Causes inflammatoires

#### 1. Pemphigus végétant

Le pemphigus végétant est une entité rare de pemphigus, caractérisée par des plaques végétantes, surtout au niveau des plis de flexion ou des zones péri-orificielles.

Son incidence est estimée dans la littérature entre 2 et 7 % des formes de pemphigus. Selon certains auteurs, cette forme représenterait jusqu’à 10 % des formes de pemphigus en Afrique du Nord [1, 2]. Les plis de flexion atteints sont inguinaux ou axillaires, mais des formes interdigitales ou interorteils sont décrites (*fig. 1 et 2*). Ces lésions sont



**Fig. 1 :** Pemphigus végétant dans une forme pustuleuse dite de Neumann simulant une pustulose plantaire.



**Fig. 2 :** Pemphigus végétant des plis inguinaux et vulvaires (photo Pr Inès Zarea, hôpital St Joseph, Paris) [1].

classiquement suintantes en forme de “chou-fleur”.

Il en existe deux formes : le pemphigus végétant de **Neumann** (mode de cicatrisation atypique végétant des érosions post-bulleuses) et le pemphigus végétant de **Hallopeau** (lésions pustuleuses en plaques, parfois annulaires ou polycycliques, évoluant secondairement vers des plaques végétantes).

Tout comme le pemphigus vulgaire, le diagnostic est confirmé par l’histologie. L’aspect histologique mêle une hyperplasie épithéliale papilloma-teuse, une spongiose, des micro-abcès à neutrophiles ou éosinophiles dans l’épiderme. Similaire au pemphigus vulgaire, l’immunofluorescence cutanée directe retrouve une acantholyse et des dépôts d’immunoglobulines en mailles de filet. Les auto-anticorps sont positifs (anti-desmogléine 1 ou 3, anti-desmocol-line 1, 2 ou 3).

## 2. Pyoderma végétant

Le *pyoderma gangrenosum* est une dermatose neutrophilique pouvant se révéler occasionnellement sous une forme végétante (**fig. 3**). Le *pyoderma gangrenosum* peut se manifester sous différents aspects, le plus souvent sous la forme d’une ulcération douloureuse à évolution centrifuge, mais il existe des variantes pustuleuses, bulleuses ou bien encore végétantes. Il a été décrit sous cette forme pour la première fois par Hallopeau en 1898.

Cette présentation végétante, loin de la classique ulcération centrifuge à bordure surélevée et micropustuleuse, doit être connue du dermatologue car de diagnostic difficile. L’examen histologique retrouve des abcès dermiques à polynucléaires neutrophiles et une hyperplasie pseudo-épithéliomateuse. Comme devant tout *pyoderma gangrenosum*, il convient de rechercher une pathologie interne (digestive, rhumatologique, hématologique...), présente dans 50 % des cas, même si cette



**Fig. 3 :** Pyoderma végétant dans une forme “monstrueuse” faciale révélant un adénocarcinome bronchique.



**Fig. 4 :** Dermatose neutrophilique faciale : une nouvelle entité des dermatoses végétantes (photo Dr Rima Gammoudi, Sousse, Tunisie).

forme de pyoderma végétant apparaît le plus souvent idiopathique et non associé à une autre pathologie (moins de 20 % selon certains auteurs).

Une littérature récente décrit une dermatose neutrophilique uniquement faciale, pouvant prendre un aspect pustuleux et végétant souvent monstrueux [3, 4], dont la présentation clinique se rattache au spectre du pyoderma végétant (**fig. 4**).

## 3. Pyodermite-pyostomatite végétante

La pyostomatite-pyodermite végétante est une pathologie cutanéomuqueuse très souvent associée aux

colites inflammatoires, décrite pour la première fois par Hallopeau en 1868. Certains auteurs la considèrent comme une forme particulière de pyoderma végétant à expression muqueuse et l’intègrent dans le continuum des dermatoses neutrophiliques.

L’image caractéristique est celle de pustules aseptiques qui, regroupées sur fond érythémateux intéressant la muqueuse orale, forment l’image classique imagée “en bave d’escargot”.

La localisation typique est la muqueuse buccale avec une atteinte préférentielle des gencives, de la face interne des joues,

## Revue générale



**Fig. 5 :** Pyodermitite-pyostomatite végétante au cours d'une maladie de Crohn (photo Dr Soumaya Gara, Hôpital Rabta, Tunis) [4].

du palais dur et mou, typiquement de manière bilatérale. De façon plus rare, cette affection peut atteindre les lèvres, la muqueuse nasale et la peau. La langue et le plancher buccal ne sont classiquement pas atteints.

Dans son versant cutané, la pyostomatite-pyodermitite végétante s'exprime sous la forme de plaques exophytiques, suintantes et végétantes (*fig. 5*) avec bordure en relief, habituellement localisées au niveau des plis axillaires, du scalp ou de la région génitale [5, 6]. Une hyperéosinophilie est présente dans 90 % des cas. Cette manifestation peut précéder l'atteinte muqueuse et égarer davantage le clinicien.

### Causes médicamenteuses ou toxiques

#### Halogénides

La classe des halogènes comprend le brome, l'iode, le fluor et le chlore. Les **halogénides** sont des lésions cutanées survenant suite à la prise de médicaments ou de toxiques contenant des dérivés halogénés à base de brome ou d'iode (**bromides et iodides**) (*fig. 6 et 7*).

Les intoxications iodées à expression cutanée, dites iodides, sont décrites après un traitement comme l'amiodarone, certains antitussifs, l'ingestion ou l'application d'iodure de potassium, l'application locale de povidone-iodine ou de produits de contraste iodés.



**Fig. 6 :** Iodides compliquant une injection de produit de contraste iodé (photo Pr Lowe, University of Michigan, États-Unis) [7].

Le brome est utilisé pour ses propriétés sédatives, spasmolytiques (butylscopolamine), antiépileptiques, expectorantes et antiasthmatiques (sprays à base de bromure d'ipatropium). Le bromure, connu pour ses propriétés antilibido, est réputé avoir été utilisé par les soldats de la Grande Guerre... Du fait de sa toxicité, il a cependant disparu de la plupart des médicaments actuellement utilisés. Il existe toutefois des médicaments contenant du brome en vente libre pour traiter la nervosité et l'insomnie. Les cas récemment rapportés l'ont été avec le bromure de potassium à visée antiépileptique.

Les lésions induites sont décrites comme des plaques végétantes, évoluant par poussées, parfois pustuleuses ou croû-

teuses. Le diagnostic des halogénides (bromides et iodides) reste difficile, de sémiologie assez similaire aux autres dermatoses végétantes, et doit toujours être évoqué lorsque la cause d'une dermatose végétante n'est pas facilement reconnue [7-9]. Les lésions peuvent évoquer un pyoderma, une dermatose neutrophilique œdémateuse et hémorragique, une vascularite voire une infection à germes rares (cryptococcose). Le diagnostic repose essentiellement sur l'anamnèse (prise médicamenteuse), l'histologie et le dosage de l'iode ou du brome sérique et urinaire, et le traitement sur l'arrêt et l'éviction de l'agent causal.

### Génodermatoses

#### Maladie de Darier

Elle a d'ailleurs été nommée dans les anciens traités de dermatologie "psorosperme folliculaire végétante". Il s'agit d'une génodermatose rare, liée à la mutation du gène *ATP2A2*. La manifestation clinique principale est une nappe de couleur brunâtre avec un aspect rugueux. La lésion élémentaire est classiquement une papule kératosique recouverte d'une croûte brun/gris



**Fig. 7 :** Bromide végétante compliquant un traitement par bromure de potassium mimant un pyoderma (photo Dr Stefano Cambiaghi, Milan, Italie) [8].

## POINTS FORTS

- Plusieurs types de dermatoses peuvent prendre, de manière classique ou plus exceptionnelle, une forme végétante: des dermatoses inflammatoires, infectieuses, toxiques ou encore génétiques.
- Trois principales dermatoses inflammatoires peuvent se révéler sur un mode végétant: le pemphigus, le *pyoderma gangrenosum* et la pyodermite-pyostomatite végétante.
- Une cause classique à éliminer devant une dermatose prenant un aspect bourgeonnant, végétant, est un halogénide (type bromide ou iodide) par dosage du brome et de l'iode urinaire et sanguin.
- Certaines dermatoses infectieuses, telles que la syphilis, la leishmaniose ou encore la plus rare chromoblastomycose, sont à évoquer, selon le contexte, devant une lésion prenant un aspect végétant lors de son évolution clinique.

ayant tendance à confluer en nappes. Il existe différentes formes cliniques atypiques (par exemple vésiculo-bulleuses, frustes ou encore comédoniennes) mais celle qui nous intéresse ici est la forme en “nappes végétantes”, se présentant sous la forme de lésions hypertrophiques, notamment des grands plis. Ces nappes végétantes sont favorisées par la macération et peuvent être très malodorantes. Le diagnostic est porté par la biopsie retrouvant une dyskératose acantholytique (fentes acantholytiques et corps ronds). Dans cette forme, une immunofluorescence directe est indispensable pour établir le diagnostic différentiel avec le pemphigus végétant.

### ■ Causes infectieuses

Nous abordons ici les pathologies infectieuses de la peau pouvant prendre un caractère végétant lors de leur évolution. Il est important de noter que ces manifestations sont de plus en plus rares de nos jours, notamment dans les pays développés, à l'ère d'une meilleure hygiène et des antibiotiques. Les pyodermites végétantes, compliquant les infections bactériennes communes comme l'impétigo, font heureusement – presque – partie de l'histoire de la médecine.

### 1. Pyodermites bactériennes végétantes

Les pyodermites infectieuses sont une cause classique, bien que devenue exceptionnelle en France, de dermatose végétante. Elles sont le plus souvent rencontrées dans les zones tropicales, dans un contexte de climat humide et chaud rendant apte la surinfection d'une porte d'entrée cutanée. Le tableau est celui d'une dermatose bourgeonnante responsable de formations exophytiques mollasses, friables, irrégulières, suintantes et purulentes, faisant suite à des infections chroniques à pyogènes (staphylocoques, streptocoques ou d'autres germes variés) situées dans les plis, favorisées par la macération.



**Fig. 9 :** Chromoblastomycose contractée au Cap-Vert dans une forme végétante pouvant simuler un carcinome verruqueux.



**Fig. 8 :** Syphilides végétantes anales.

Elles sont appelées par certains auteurs *blastomycosis-like pyoderma* car similaires aux lésions observées au cours de certaines mycoses tropicales telles la blastomycose ou la chromoblastomycose [10].

### 2. Syphilis

La syphilis secondaire peut prendre un aspect de plaques hypertrophiques papillomateuses, voire végétantes, sur toute partie du tégument, le plus fréquemment au niveau de la région anale ou génitale (**fig. 8**) [11].

### 3. Chromoblastomycose

La chromoblastomycose est une infection fongique endémique des régions tropicales et subtropicales. Elle fait partie des mycoses à champignon noir ou dermatomycoses à dématiés [12]. La séquence clinique est caractérisée par l'apparition d'une lésion papuleuse dans les mois qui suivent un traumatisme, le plus souvent mineur sur les membres inférieurs. Elle provoque une infection chronique granulomateuse de la peau et des tissus sous-cutanés et peut adopter dans les

## Revue générale

formes sévères un aspect végétant par hyperprolifération du tissu hôte (**fig. 9**).

La dermatose s'expand ensuite en vastes plaques végétantes pouvant recouvrir une partie du membre atteint. Le diagnostic est confirmé en anatomopathologie ou par prélèvement superficiel par la mise en évidence de corps fumagoïdes de couleur brune en microscopie. Signalons que d'autres mycoses tropicales rares (coccidioïdomycose, botryomyose) peuvent également prendre un aspect végétant.

### 4. Tuberculose

Un sous-type de tuberculose cutanée, nommée tuberculose végétante ou verruqueuse, se manifeste par des lésions, le plus souvent du dos des mains. Il s'agit d'une lésion indurée et hyperkératosique, secondaire à une réinoculation cutanée chez les sujets ayant déjà une immunité antituberculeuse (chez des professionnels de santé, des bouchers, des vétérinaires) ou suite à une auto-contamination.

### 5. Leishmaniose

Les leishmanioses cutanées, notamment *L. major*, ont une expression sémiologique polymorphe, en particulier ulcérée et destructrice mais des formes végétantes (**fig. 10**) ont été décrites [13].



**Fig. 10:** Leishmaniose cutanée végétante. ©Widad Slaoui et al. *The Pan African Medical Journal* — ISSN 1937-8688.

### 6. Condylomes acuminés

Les classiques condylomes induits par le virus HPV (dont il existe plus de 80 types différents) sont à évoquer devant des lésions génitales, notamment chez les sujets immunodéprimés (VIH, traitements immunosuppresseurs). Leur aspect typique est celui en "crête de coq" avec de multiples excroissances. Un aspect intéressant est celui de la tumeur de Buschke-Löwenstein (**fig. 11**) ou condylome géant, débutant comme un condylome simple mais évoluant de façon exubérante et pouvant laisser à tort penser à un carcinome invasif [14]. L'histologie confirme la nature bénigne. Il est associé aux sous-types HPV 6 et 11.



**Fig. 11:** Condylomatose géante périnéo-scrotale dite de Buschke-Löwenstein (photo Dr Elmah, hôpital Hassan II, Maroc).

### 7. HSV

Il a été décrit des formes impressionnantes d'infection herpétique, prenant une forme végétante [15] chez les patients immunodéprimés affectés par des déficits humoraux génétiques (notamment la déficience en NF $\kappa$ B2 entraînant une susceptibilité accrue au virus HSV) ou infectés par le VIH (**fig. 12**).

Les dermatoses végétantes, souvent impressionnantes par leur mode de présentation, peuvent donc être la manifestation clinique de diverses pathologies, notamment inflammatoires, toxiques ou encore infectieuses qu'il faudra évoquer devant ce type de lésion (**tableau I**).



**Fig. 12:** Herpès végétant chez un immunodéprimé par le VIH.

Types de dermatose	Sous-types de dermatose
Dermatoses inflammatoires	1. Pemphigus végétant 2. Pyoderma végétant 3. Pyodermite-pyostomatite végétante (MICI) 4. Dermatose neutrophilique faciale
Génodermatoses	1. Maladie de Darier
Dermatoses médicamenteuses ou toxiques	1. Halogénides – bromides – iodides
Dermatoses infectieuses	1. Pyodermites bactériennes végétantes 2. Syphilis 3. Infections fongiques profondes : chromoblastomycose, coccidioïdomycose, botryomyose... 4. Tuberculose 5. Leishmaniose 6. Condylomes acuminés à HPV (tumeur de Buschke-Löwenstein) 7. HSV chez le sujet immunodéprimé

**Tableau I:** Étiologies des dermatoses végétantes.

## Examens complémentaires d'orientation devant une dermatose végétante

- NFS-plaquettes
- Ionogramme urée-créatinine
- CRP
- EPP
- Sérologie VIH
- Sérologie syphilis
- Biopsie avec histologie standard et immunofluorescence directe
  - ± recherche d'auto-anticorps anti-desmogléine/desmocolline
- Dosage de l'iode et du brome sérique et urinaire
- Prélèvement bactériologique local/envoi en culture d'une biopsie cutanée; prélèvement mycologique ou mycobactériologique selon orientation clinique
- Coloscopie/calprotectine fécale si suspicion de pyodermite-pyostomatite végétante

Tableau II : Examens complémentaires de 1<sup>re</sup> intention.

Nous proposons les examens complémentaires suivants de 1<sup>re</sup> intention à réaliser devant ce type de dermatose (**tableau II**).

Nous souhaitons adresser nos chaleureux remerciements aux collègues dermatologues de par le monde qui ont si aimablement contribué à l'enrichissement iconographique de cet article.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ZARAA I, SELAMI A, BOUGUERRA C *et al.* Pemphigus vegetans: a clinical, histological, immunopathological and prognostic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25:1160-1167.
2. LAKHMIRI M, MAOUNI S, ZNATI K *et al.* Pemphigus végétant. *Ann Dermatol Venereol*, 2020;147:78-79.
3. MATTHEWS NH, WONG V, ROBINSON-BOSTOM L *et al.* Facial Neutrophilic Dermatitis Mimicking Iododerma and Associated With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Dermatol*, 2018;154:619-621.
4. GAMMOUDI R, GHARIANI FETOUJIN, GHARIANI N *et al.* Recurrent neutrophilic dermatosis of the face. *Clin Exp Dermatol*, 2019; 44:716-717.
5. GARA S, SOUISSI A, MOKNI M. Pyodermitis Pyostomatitis Vegetans. *JAMA Dermatol*, 2020;156:335.
6. ATARBASHI-MOGHADAM S, LOTFI A, ATARBASHI-MOGHADAM F. Pyostomatitis Vegetans: A Clue for Diagnosis of Silent Crohn's Disease. *J Clin Diagn Res*, 2016; 10:ZD12-ZD13.
7. RUNGE M, WILLIAMS K, SCHARNITZ T *et al.* Iodine toxicity after iodinated contrast: New observations in iododerma. *JAAD Case Rep*, 2020;6:319-322.
8. MAFFEIS L, MUSOLINO MC, CAMBIAGHI S. Single-plaque vegetating bromoderma. *J Am Acad Dermatol*, 2008;58:682-684.
9. DIDONA D, SOLIMANI F, MÜHLENBEIN S *et al.* Diffuse vegetating bromoderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020; 34:e53-e55.
10. KOBRAEI KB, WESSON SK. Blastomycosis-like pyoderma: response to systemic retinoid therapy. *Int J Dermatol*, 2010;49:1336-1338.
11. BOUDHIR H, ELLOUADGHIRI A, MAEL-AININ M *et al.* Syphilis secondaire révélée par une kératodermie palmaire et des lésions végétantes vulvaires. *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139:864-865.
12. SENDRASOA FA, RAKOTOARISAONA MF, RANAIVO IM *et al.* Management of chromoblastomycosis, a challenge for limited-resource countries such as Madagascar. *Ann Dermatol Venereol*, 2020;147:377-382.
13. CHIHEB S, SLAOUI W, MOUTTAKI T *et al.* Cutaneous leishmaniasis by *Leishmania major* and *Leishmania tropica* in Morocco: comparative epidemiological aspects of 268 cases. *Pan Afr Med J*, 2014;19:160.
14. ELMAHI H, MERNISSI FZ. La tumeur de Buschke-Löwenstein. *Pan Afr Med J*, 2016;25:176.
15. PARSONS K, DI CIPRIANO S, ROSEN LB *et al.* Severe Facial Herpes Vegetans and Viremia in NFKB2-Deficient Common Variable Immunodeficiency. *Front Pediatr*, 2019;7:61.

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

## I Revues générales

# Le mélanome en 2021 : que faut-il savoir ?

**RÉSUMÉ :** L'arsenal thérapeutique pour la prise en charge du mélanome ne cesse de se développer à la fois sur les classes de molécules actuellement disponibles, leur combinaison, en association ou en séquentiel, mais aussi sur leurs indications d'utilisation (mélanome métastatique, situation adjuvante ou néoadjuvante). Il s'agit d'un véritable changement de paradigme nous obligeant à repenser notre quotidien et celui des patients en termes de durée de traitement, de gestion des "flux", de prise en charge des toxicités...

L'immunothérapie se démarque comme le traitement de première intention aujourd'hui dans le mélanome au stade avancé, mais des progrès sont encore à faire pour définir au mieux les stratégies de traitement, notamment chez des sous-groupes de patients restant malgré tout de mauvais pronostic (forte charge tumorale et LDH élevées). Le traitement adjuvant du mélanome est maintenant entré dans le quotidien de la prise en charge des patients à haut risque de récurrence et il est en cours d'essai pour les mélanomes de stade II. L'intervention dès le stade néoadjuvant semble être une approche prometteuse.



**C. PAGÈS**

Département d'oncologie médicale,  
IUCT-O TOULOUSE.

L'incidence du mélanome ne cesse d'augmenter et, bien qu'il ne s'agisse pas de la tumeur cutanée la plus fréquente, il est responsable à lui seul de 90 % de la mortalité par cancer cutané. Le diagnostic est souvent clinique et dermatoscopique, confirmé dans un second temps par l'analyse anatomopathologique. La classification actuelle TNM se fait selon la 8<sup>e</sup> version de l'AJCC. La prise en charge thérapeutique, à la fois au stade adjuvant et au stade avancé métastatique, a été révolutionnée ces dernières années par l'arrivée de nouvelles molécules comme les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Aussi, nous orienterons ce focus sur les changements récents dans ce domaine.

### Nouvelle classification AJCC 8<sup>e</sup> édition

Avec l'avènement de ces nouvelles options thérapeutiques, "classifier"

correctement les patients prend tout son sens afin d'évaluer au mieux leur pronostic et/ou risque de récurrence. La 8<sup>e</sup> version de la classification AJCC du mélanome a été publiée en 2018 et présente un certain nombre de différences par rapport à la 7<sup>e</sup> version [1]. Les principaux points à souligner pouvant amener à une modification de la prise en charge sont les suivants :

– la distinction pour les T1 entre T1a et T1b sur un *cut-off* de Breslow à 0,8 mm pour la 8<sup>e</sup> version : la technique du ganglion sentinelle peut désormais être discutée dès le stade T1b, à savoir mélanome de Breslow < 0,8 mm et ulcéré ou mélanome de Breslow compris entre 0,8 et 1 mm ± ulcération. L'index mitotique n'apparaît plus pour les T1 dans cette 8<sup>e</sup> version, il reste cependant un facteur histopronostic important qui doit être renseigné. La survie spécifique liée au mélanome (MSS, *melanoma specific survival*) des patients stades I et II de la 8<sup>e</sup> édition est ainsi meilleure que celle

de ce même groupe de patients dans la 7<sup>e</sup> version. Cela tient au fait que la population de patients dans la 8<sup>e</sup> version est stadifiée selon le statut du ganglion sentinelle dès le stade II ;

– pour les stades III, un 4<sup>e</sup> sous-groupe est intégré dans la 8<sup>e</sup> version, les stades III D correspondant aux tumeurs classées T4bN3 a, b ou c ;

– le taux de LDH fait partie intégrante de la classification 8<sup>e</sup> version, il s’agit d’un outil pronostique majeur indispensable à documenter, notamment pour les stades avancés (M1 [0] : LDH normales ; M1 [1] : LDH élevées) ;

– pour les stades IV, le groupe M1d correspond aux patients avec métastases du système nerveux central.

## L'immunothérapie : extension du domaine des possibles

### 1. Au stade métastatique

Chacun d’entre nous sait aujourd’hui, y compris le grand public, que l’immunothérapie a révolutionné le domaine de la cancérologie. Pour le mélanome, les oncodermatologues ont été les premiers à assister à cette révolution avec l’ipilimumab, anticorps anti-CTLA4, première molécule à montrer une amélioration de la survie globale des patients. Depuis, d’autres inhibiteurs de *checkpoints* immunitaires ont été développés et généralisés avec notamment les anticorps anti-PD1, plus efficaces et moins toxiques que l’ipilimumab et aujourd’hui indiqués en première ligne métastatique, ne laissant plus de place à l’ipilimumab utilisé seul en monothérapie.

Ces derniers mois ont été marqués par l’actualisation des données à 5 ans de la combinaison ipilimumab + nivolumab dans la prise en charge des patients atteints de mélanome avancé, naïfs de traitement quel que soit le statut mutationnel *BRAF* [2]. Dans cet essai comparant trois bras (nivolumab [1 mg/kg] + ipilimumab [3 mg/kg] toutes les

3 semaines pour 4 cycles suivis de nivolumab seul en entretien *versus* nivolumab seul *versus* ipilimumab seul), la médiane de survie globale n’est pas atteinte pour le bras d’association, elle est de 36,9 mois pour le bras nivolumab et de 19,9 mois pour l’ipilimumab. Le taux de survie globale à 5 ans est respectivement de 52 % pour la combinaison, 44 % pour le nivolumab, 26 % pour le bras ipilimumab. Le taux de réponse complète – dont on sait aujourd’hui qu’il est un marqueur important à considérer, notamment pour la notion de maintien de cette réponse dans le temps – est de 22 % dans le bras d’association. Cette supériorité de la combinaison est observée dans les sous-groupes de mauvais pronostic comme les patients à taux de LDH élevés, mais aussi pour les patients mutés *BRAF* (taux de survie à 5 ans de 60 %).

L’immunothérapie présente l’intérêt d’accéder enfin peut-être à la notion de “guérison” pour certains patients. En effet, à 5 ans, dans la cohorte de patients traités par ipilimumab + nivolumab, 74 % d’entre eux ne recevaient pas de ligne de traitement supplémentaire (*versus* 58 % des patients traités par nivolumab seul).

Le profil de toxicité observé était celui désormais bien connu sous immunothérapie avec les cibles privilégiées que sont la peau, le tube digestif, le système endocrinien et la toxicité hépatique. Les effets secondaires de grade 3-4 étaient rapportés dans 59 % des cas pour la combinaison *versus* 23 % pour le nivolumab seul *versus* 28 % pour le bras ipilimumab. Ces effets secondaires reconnus et pris en charge précocement bénéficient d’algorithmes de prise en charge et font partie de notre gestion au quotidien de ces patients. Cependant, certains d’entre eux peuvent conduire au décès (atteinte cardiaque et/ou neurologique et/ou pulmonaire notamment) et ce, de façon plus fréquente chez les patients traités par combinaison anti-CTLA4 + anti-PD1 (1,23 %) par rapport aux patients sous anti-PD1 seul (0,36 %) [3].

L’efficacité de la combinaison ipilimumab + nivolumab se retrouve aussi chez les patients porteurs de métastases cérébrales comme observé dans l’essai CheckMate 204 montrant chez des patients asymptomatiques un taux de réponse intracrânien de 55 %, dont 26 % de réponses complètes avec un taux de survie sans progression à 6 mois de 64,2 % [4]. Les recommandations d’experts publiées en 2020 proposent pour ce sous-groupe de patients de mauvais pronostic de discuter en première intention une immunothérapie au mieux en combinaison [5] associée à un traitement local éventuel si réalisable (chirurgie, radiothérapie stéréotaxique).

La combinaison ipilimumab + nivolumab a aujourd’hui l’AMM en France pour le mélanome métastatique avec des conditions de remboursement néanmoins restreintes à la première ligne et chez des patients non *BRAF* mutés et non porteurs de métastases cérébrales actives.

### 2. Au stade adjuvant

Là encore, l’ipilimumab a été le premier inhibiteur de *checkpoint* immunitaire à montrer un bénéfice dans la prise en charge des patients atteints de mélanome stade III AJCC, à haut risque de récurrence, avec une différence statistiquement significative en termes de survie sans récurrence (SSR) mais aussi de survie globale *versus* placebo. Cependant, utilisé dans cet essai à la posologie de 10 mg/kg, on déplorait dans le bras ipilimumab la survenue de 5 décès par toxicités immuno-médiées. Les anticorps anti-PD1, nivolumab et pembrolizumab ont ensuite été validés dans cette indication au travers notamment de deux essais de phase III *versus* ipilimumab pour le nivolumab (essai CheckMate 238) et *versus* placebo pour le pembrolizumab (essai KEYNOTE-054) [6, 7].

L’essai CheckMate 208 randomisant nivolumab *versus* ipilimumab en adjuvant s’adressait aux patients atteints de mélanome à haut risque de récurrence

## I Revues générales

stade III mais aussi aux stades IV réséqués. L'actualisation des données à 3 ans de l'essai KEYNOTE-054 (ASCO 2020) confirme le bénéfice obtenu avec le pembrolizumab *versus* placebo : taux de survie sans récurrence à 3 ans de 63,7 % *versus* 44 % (HR : 0,56).

La durée théorique du traitement adjuvant est de une année et, là encore, le profil de toxicité des anticorps anti-PD1 apparaît plus favorable que celui de l'ipilimumab avec, dans l'essai CheckMate 238, 14,4 % d'effets secondaires graves pour le bras nivolumab et 45,9 % pour le bras ipilimumab (utilisé à la posologie de 10 mg/kg).

Des essais sont actuellement en cours pour intervenir encore plus précocement en adjuvant pour les mélanomes de stade IIB-IIC.

### 3. Au stade néoadjuvant

Les données de l'essai OpACIN-neo, essai de phase II néoadjuvant randomisé comparant trois schémas différents de la combinaison ipilimumab + nivolumab et dont l'objectif principal était d'évaluer la toxicité sévère, ont été actualisées à 2 ans à l'ASCO cette année. Elles confirment qu'un traitement néoadjuvant de deux cycles de la combinaison avant chirurgie des stades III macroscopiques permet une SSR chez près de 80 % des patients sans traitement adjuvant post-chirurgie. La réponse histologique apparaît comme un excellent marqueur de SSR et la tolérance est celle habituellement observée avec la double immunothérapie [8].

### Thérapies ciblées : inhibiteurs de BRAF + inhibiteurs de MEK

#### Au stade métastatique

Une nouvelle combinaison de BRAFi + MEKi est aujourd'hui disponible en pharmacie de ville : encorafenib (E) + binimetinib (B). La partie 1 de l'essai

de phase III randomisé, COLOMBUS, comparait E + B *versus* vemurafenib en monothérapie [9]. La survie médiane était de 33,6 mois pour la combinaison *versus* 16,9 mois pour le vemurafenib (HR : 0,61 ; IC 95 % : 0,47-0,79 ;  $p < 0,0001$ ) ; le taux de survie à 2 ans pour le bras E + B était de 57,6 %. Ces données d'amélioration de la survie globale se retrouvaient dans tous les sous-groupes, excepté le groupe de patients à taux de LDH élevés. Le profil de toxicité est différent de celui des autres combinaisons disponibles en France, avec notamment en comparaison à dabrafenib + trametinib une fréquence de survenue de syndrome fébrile moindre (fièvre  $\geq$  grade 3 : 4 % pour la combinaison E + B *versus* 6 % pour dabrafenib + trametinib).

Récemment, les données poolées à 5 ans de la combinaison dabrafenib + trametinib ont été publiées et confirment le possible effet plateau avec les thérapies ciblées, notamment en cas de "situation idéale" à savoir patient en bon état général, non porteur de métastase cérébrale avec faible masse tumorale et à taux de LDH normal [10]. L'importance également de l'obtention d'une réponse tumorale complète dans la durée de celle-ci apparaît. En effet, le taux de survie à 5 ans dans la population globale de ces deux essais couplés (COMBI-v et COMBI-d) était de 34 %, s'élevant à 71 % chez les patients répondeurs complets et 55 % chez ceux à faible masse tumorale (moins de 3 sites métastatiques) et taux de LDH normal. Les effets secondaires étaient ceux habituellement connus de cette combinaison avec 18 % d'entre eux menant à une interruption du traitement (en majorité pour syndrome fébrile et diminution de la fraction d'éjection).

Les recommandations européennes de prise en charge du mélanome au stade métastatique publiées en 2020 ne tranchent pas vraiment sur l'administration des thérapies ciblées en première ou seconde ligne après immunothérapie chez les patients *BRAF* mutés. Certains principes sont cependant formulés indi-

quant notamment que l'immunothérapie (anti-PD1 monothérapie ou combinaison anti-PD1 + anti-CTLA4) doit être discutée dès la première ligne chez ces patients en l'absence d'essai randomisé portant sur la meilleure séquence de traitement [11].

Chez les patients porteurs de métastases cérébrales, ces mêmes recommandations européennes proposent une stratégie de traitement première par double immunothérapie. Dans l'essai CheckMate 204, pour la cohorte de patients asymptomatiques, le taux de réponse intracrânien avec la combinaison d'immunothérapie était de 55 %, avec un taux de survie à 6 mois de 92 %. À l'inverse, pour les patients porteurs de métastases cérébrales symptomatiques, la combinaison ipilimumab + nivolumab montrait des résultats moindres avec 22 % de réponse et un taux de survie à 6 mois de 66 % [4]. Les taux de réponse intracrâniens pour l'ipilimumab et le nivolumab utilisés en monothérapie chez une petite cohorte de patients symptomatiques étaient décevants, d'environ 5-6 %. Des essais sont en cours, notamment pour des combinaisons de traitement d'immunothérapie en administration intrathécale/intraveineuse.

Les recommandations d'experts pour la prise en charge de patients porteurs de mélanome avec métastases cérébrales publiées en 2020 soulignent la possibilité, en cas de mutation *BRAF* positive, d'initier une association de BRAFi + MEKi "en option". L'essai COMBI-MB, testant la combinaison dabrafenib + trametinib, montrait 58 % de taux de réponse chez les patients sans symptômes neurologiques. Cependant, la durée de cette réponse était seulement de 6,5 mois (4,5 mois chez les patients symptomatiques) [5].

### Immunothérapie + thérapies ciblées

Associer ces deux stratégies pour gagner en efficacité et en durée de réponse dans le temps est un concept séduisant, aussi

## POINTS FORTS

- La classification TNM actuellement utilisée pour le mélanome correspond à la 8<sup>e</sup> édition AJCC. Elle définit mieux notamment l'hétérogénéité pronostique des stades III avec atteinte ganglionnaire micro/macrosopique et intègre le taux de LDH comme outil pronostique majeur dans les stades avancés.
- L'immunothérapie, notamment la combinaison anti-CTLA4 + anti-PD1, se démarque comme traitement de première intention du mélanome métastatique quel que soit le statut mutationnel, avec un taux de survie à 5 ans de 52 %.
- Les données actualisées à 5 ans des associations inhibiteurs de BRAF + inhibiteurs de MEK retrouvent des taux de survie à 5 ans de 34 %, pouvant aller jusqu'à 71 % à 5 ans chez les patients de meilleur pronostic.
- Une nouvelle combinaison d'inhibiteur de BRAF + inhibiteur de MEK, encorafenib + binimetinib, est aujourd'hui disponible en France, avec un profil de toxicité un peu différent de celles déjà développées.
- La prise en charge adjuvante, par immunothérapie ou thérapies ciblées, est aujourd'hui consensuelle au stade III avec un impact démontré statistiquement significatif sur la survie sans récurrence. L'immunothérapie en adjuvant est en cours d'essai pour les stades II.

plusieurs essais couplant inhibiteurs de BRAF + inhibiteurs de MEK + anti-PD1/PDL1 ont été développés et les résultats des trois essais de combinaison sont disponibles avec :

>>> Un essai positif, IMspire150, essai de phase III randomisant vemurafenib (V) + cobimetinib (C) + atezolizumab *versus* V + C : médiane de survie sans progression de 15,1 mois pour la triplette *versus* 10,6 mois pour le bras de combinaison de thérapies ciblées, cette différence était significative mais non significative sur l'évaluation faite par le comité de revue indépendant. Les taux de réponse étaient similaires dans les deux bras (réponse objective de l'ordre de 65 %), en revanche l'ajout de l'atezolizumab prolongeait la durée médiane de réponse : 21 mois contre 12,6 mois pour le bras thérapies ciblées seules [12].

>>> Deux essais négatifs, KEYNOTE-022 (dabrafenib + trametinib ± pembrolizumab) et COMBI-i (dabrafenib + trametinib ± spartalizumab), dont les résultats ont été donnés à l'ESMO cette année : pas de différence statistiquement significative sur la survie sans progression médiane de 16,2 mois pour la triplette *versus* 12 mois pour dabrafenib + trametinib, la médiane de durée de réponse n'était cependant pas atteinte pour la triplette dans cet essai [13, 14].

Les essais KEYNOTE-022 et COMBI-i retrouvaient plus de toxicités et d'interruptions de traitement dans les bras triplette de combinaison thérapies ciblées + immunothérapie. Les taux d'effets indésirables (EI) sévères étaient non négligeables avec pour exemple dans la KEYNOTE-022 (dabra + trame + pembrolizumab) 73 % d'EI de grade 3-4 pour la triplette. Le profil de toxicité

portait essentiellement sur des symptômes digestifs (diarrhée, nausées), cutanés (*rash*) et biologiques (rhabdomyolyse et cytolyse hépatique). Dans l'essai IMspire150, le profil de toxicité était plutôt comparable entre les deux bras avec ou sans immunothérapie, cela étant vraisemblablement expliqué par le schéma posologique de cet essai.

## Conclusion

En synthèse, les progrès dans la prise en charge du mélanome se poursuivent, même si les avancées peuvent paraître moins spectaculaires que ces dernières années. La participation aux essais cliniques, quel que soit le stade de la maladie, doit rester une priorité.

## BIBLIOGRAPHIE

1. RAMALINGAM K, ALLAMANENI S. Staging melanoma: what's old and new? *Surg Clin North Am*, 2020;100:29-41.
2. LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GROB JJ *et al*. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:1535-1546.
3. WANG DY, SALEM JE, COHEN JV *et al*. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors. *JAMA Oncol*, 2018;4:1721-1728.
4. TAWBI HA, FORSYTH PA, ALGAZI A *et al*. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med*, 2018;379:722-730.
5. GUTZMER R, VORDERMARK D, HASSEL JC *et al*. Melanoma brain metastases-interdisciplinary management recommendations 2020. *Cancer Treat Rev*, 2020; 89:102083.
6. WEBER J, MANDALA M, DEL VECCHIO M *et al*. Adjuvant nivolumab *versus* ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*, 2017; 377:1824-1835.
7. EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M *et al*. Adjuvant pembrolizumab *versus* placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*, 2018;378:1789-1801.
8. ROZEMAN EA, REIJERS ILM, HOEFESMIT EP *et al*. Twenty-four months RFS and

# Revue générale

- updated toxicity data from OpACIN-neo: a study to identify the optimal dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO) in stage III melanoma. ASCO 2020, abstract 10015.
9. DUMMER R, ASCIERTO PA, GOGAS HJ *et al.* Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib + binimetinib versus vemurafenib or encorafenib: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:1315-1327.
  10. ROBERT C, GROB JJ, STROYAKOVSKIY D *et al.* Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:626-636.
  11. GARBE C, AMARAL T, PERIS K *et al.* European Consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: treatment-update 2019. *Eur J Cancer*, 2020;126:159-177.
  12. GUTZMER R, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H *et al.* Atezolizumab, vemurafenib and cobimetinib as first line treatment for unresectable advanced BRAF V600 mutation positive melanoma: primary analysis of the randomized, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2020;395:1835-1844.
  13. DUMMER R, LEBBE C, ATKINSON C *et al.* Combined PD-1, BRAF and MEK inhibition in advanced BRAF-mutant melanoma: safety run-in and biomarker cohorts of COMBI-i. *Nat Med*, 2020;26:1557-1563.
  14. ASCIERTO PA, FERRUCCI PF, FISHER R *et al.* Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med*, 2019;25:941-946.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec les laboratoires BMS, MSD, Pierre Fabre, Novartis.

## 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 : \_\_\_\_\_



## Revue générale

# Dernières avancées sur la prise en charge des grands brûlés

**RÉSUMÉ :** Les brûlures massives restent encore aujourd’hui une pathologie complexe, potentiellement mortelle et nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. Les centres de traitement des brûlés (CTB) sont des structures indispensables permettant une véritable synchronisation médico-chirurgicale qui a, depuis de nombreuses années, prouvé son efficacité en termes de morbi-mortalité. En revanche et contrairement à de nombreuses spécialités, la “brûlologie”, sur son versant chirurgical tout du moins, s’est considérablement amoindrie avec la disparition d’une technique issue de l’ingénierie tissulaire : les cultures d’épidermes autologues (CEA).

Depuis 2014, les CTB ont donc dû adapter leurs stratégies de recouvrement cutané en remettant au goût du jour d’“anciennes” techniques comme celle des micro-greffes en pastilles. La recherche dans le domaine de la thérapie cellulaire et notamment sur les cellules stromales mésenchymateuses sont une formidable source d’espoir, sans pour autant permettre d’applications cliniques immédiates.



**A. BAUS<sup>1, 2</sup>, M. CHATARD<sup>1</sup>,  
E. BEY<sup>1, 2</sup>, P. DUHAMEL<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup> Service de Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, Département de chirurgie reconstructrice, HIA Percy, CLAMART ;  
<sup>2</sup> Service de Santé des Armées, École du Val-de-Grâce, PARIS.

### ■ En préambule

Les brûlures se caractérisent par une agression tissulaire responsable d’une destruction plus ou moins profonde et étendue du revêtement cutané. La peau – et ses différentes structures histologiques – est un organe vital à part entière dont le rôle principal reste une fonction de barrière protectrice vis-à-vis des agressions extérieures (microbienne, mécanique, rayonnement UV, etc.). À ce titre, les brûlures massives et étendues restent encore aujourd’hui un traumatisme mettant en jeu le pronostic vital et un véritable défi thérapeutique pour des équipes spécialisées.

Concernant la prise en charge chirurgicale des brûlures, les deux principaux facteurs pronostiques sont la surface cutanée brûlée et l’âge du patient, puisque cela a un impact direct sur le potentiel de cicatrisation (des brûlures intermédiaires et des sites donneurs de peau saine) ainsi que sur la stratégie de

recouvrement [1]. La précocité de prise en charge et la qualité des soins sont également des facteurs essentiels.

D’un point de vue statistique, environ 500 000 patients se brûlent chaque année en France. Une très grande majorité (94 %) de ces brûlures est d’origine accidentelle et donc évitable [2]. Bien que la mortalité associée aux brûlures soit faible (190 décès en 2014) [2], les grands brûlés “ survivants ” présentent inévitablement de lourdes séquelles fonctionnelles, esthétiques et psychologiques.

En 2020, force est de constater qu’à l’inverse de nombreuses spécialités médicales et chirurgicales, l’arsenal thérapeutique dans le domaine de la brûlure s’est considérablement amoindri. Cette perte des capacités thérapeutiques provient essentiellement de la fin de la commercialisation des épidermes de culture autologues par la société Genzyme Tissue Repair depuis 2014. Les équipes chirurgicales françaises n’ont désormais

## I Revues générales

plus la possibilité d'utiliser des cultures d'épidermes autologues (CEA) dans le recouvrement cutané des très grands brûlés, ce qui occasionne une perte de chance majeure pour ces patients. Cette situation a nécessité de remettre au goût du jour des techniques datant des années 1950 (technique de Meek) [3] qui assurent la survie de patients brûlés jusqu'à 55-60 % de surface corporelle totale (SCT), mais qui restent très insuffisantes lorsque les brûlures sont plus étendues.

En parallèle, trois centres français travaillent sur des projets de cultures d'épidermes autologues : le laboratoire des substituts cutanés, Hôpital Édouard Herriot, Lyon ; le centre de transfusion sanguine des armées, HIA Percy, Clamart ; l'unité de thérapie cellulaire du centre de traitement des brûlés interrégional Méditerranée, Marseille. Hormis le laboratoire lyonnais (dont les feuillets épidermiques sont désormais autorisés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM] comme "médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement" et soumis à la réglementation nationale en vigueur), ces recherches n'en sont malheureusement qu'au stade de perspectives thérapeutiques et ne sont pas encore applicables en clinique.

### ■ Rappels

#### 1. Épidémiologie

Selon l'Institut de veille sanitaire (INVS), parmi les 500 000 cas de brûlures en 2014 en France, environ 8 000 patients nécessiteraient une hospitalisation, 3 500 d'entre eux relèveraient d'un centre de traitements des brûlés et la mortalité annuelle serait estimée à 400 décès (dont 190 en intra-hospitalier) [4]. Cette faible mortalité s'explique par des stratégies de santé publique efficaces associées à une constante amélioration et synchronisation des thérapeutiques réanimatoires et chirurgicales dans des services spécia-

lisés. L'obligation légale d'installer des détecteurs d'incendies dans les habitats privés, l'amélioration des campagnes de sensibilisation et la limitation des températures d'eau courante sont des exemples tangibles et pragmatiques ayant eu un impact positif sur l'incidence des brûlures en France. En parallèle, les stratégies thérapeutiques basées sur une réanimation agressive dans les premiers jours du traumatisme, associée à une prise en charge chirurgicale précoce, ont démontré leur efficacité [5]. La relative stabilité des chiffres de mortalité hospitalière depuis 2009 est ainsi associée à un recul de l'âge moyen des patients décédés et à une augmentation de leurs scores de gravité clinique. Les accidents domestiques sont en cause dans plus de 70 % des cas de brûlures graves, suivis par les accidents du travail, de la voie publique et des loisirs, les tentatives d'autolyse et les agressions.

Il existe 4 principaux mécanismes lésionnels : thermique, électrique, chimique et radiologique. De par leur fréquence anecdotique dans le cadre des brûlures radiologiques et leurs mécanismes physiopathologiques spécifiques dans celui des brûlures électriques et chimiques, celles-ci ne seront pas abordées. De plus, l'origine thermique (flamme, ébouillement) reste de très loin la première cause de brûlures en France (**tableau I**).

#### 2. Physiopathologie de la brûlure

La peau est un organe vital à part entière. Elle remplit de nombreuses fonctions physiologiques telles que la protection contre les agressions extérieures, la limitation des pertes hydro-électrolytiques et calorico-azotées, et s'avère être un organe sensoriel essentiel (mécanorécepteurs, thermorécepteurs, barorécepteurs et récepteurs nociceptifs). À ce titre, les brûlés doivent être considérés comme des "invalides et aveugles cutanés" et sont reconnus comme de "véritables handicapés sensoriels" [6]. D'autres fonctions (notamment mécanique et endocrinienne) sont assurées par le derme [7-9], l'hypoderme ayant essentiellement une fonction de thermorégulation et de stockage (réserve énergétique) [10].

Au-delà de 20 % de SCT, la destruction cutanée occasionne une réponse inflammatoire systémique (SRIS) généralisée, entraînant des phénomènes d'extravasations hydrosodées et de pertes calorico-azotées pouvant conduire à un choc hypovolémique [11]. Les désordres métaboliques induits par la brûlure et pouvant conduire au décès sont désormais bien connus. Une lésion thermique sévère déclenche ainsi une libération massive de cytokines et autres facteurs pro-inflammatoires dans la circulation sanguine. Cette "cascade

#### Adulte

- Brûlure > 20 % de la surface corporelle ou > 10 % avec brûlures profondes (2<sup>e</sup> profond et 3<sup>e</sup> degré)
- Atteinte zone à risque fonctionnel : mains, pieds, face, périnée, plis de flexion
- Signes de gravité : inhalation de fumées, lésions circulaires
- Pathologie associée : polytraumatisme, IRC, cardiopathie, diabète...
- Difficultés de traitement ambulatoire : hyperalgésie (palier 3), conditions de vie défavorables...
- Mécanismes lésionnels : électrique, chimique par acide fluorhydrique ou phosphorique
- Âge > 70 ans

#### Enfant

- Moins de 5 ans et brûlure > 5 % et/ou brûlures profondes
- Plus de 5 ans si brûlure > 10 %
- Plus de 5 ans si < 10 % + critères de gravité (idem adulte)

**Tableau I :** Critères de gravité d'un brûlé nécessitant une hospitalisation en centre de traitement des brûlés selon la SFB 2017.

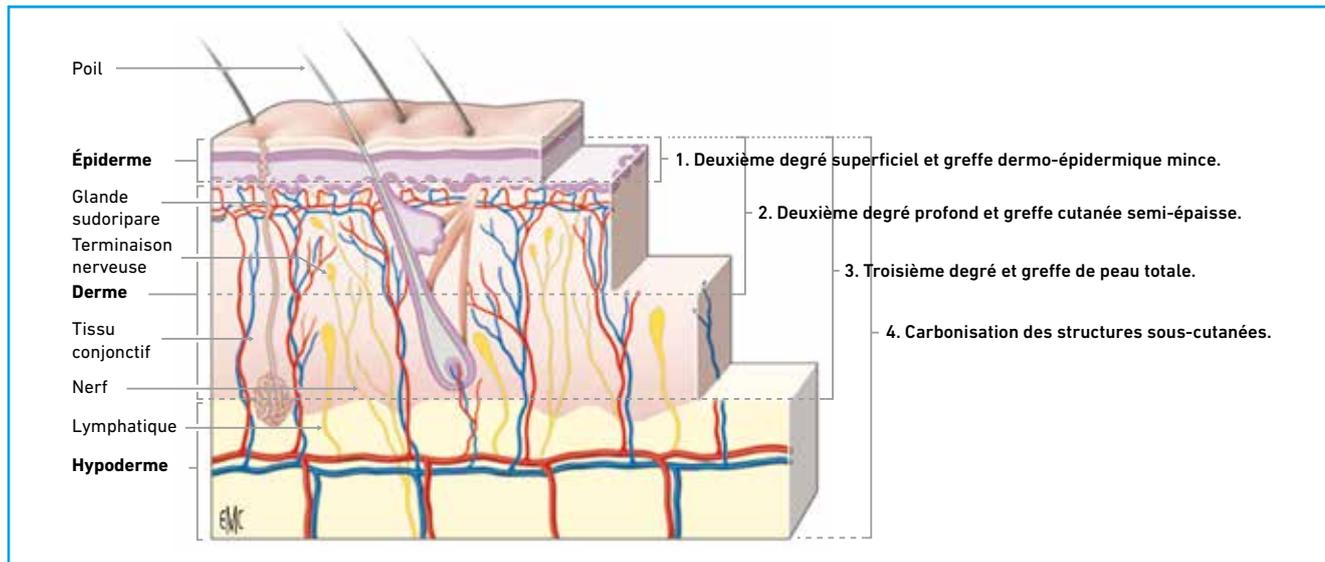


Fig. 1 : Coupe histologique du derme et de l'épiderme, degré de profondeur des brûlures et corrélation avec les épaisseurs variables des greffes cutanées, d'après l'EMC [17].

cytokinique” est responsable de chocs hypovolémiques, de dysfonctionnements immunitaires et de défaillances multiviscérales [12]. Au cours de la première semaine faisant suite au traumatisme, il a été constaté une augmentation des taux sériques d'interleukine (IL) 8, d'IL6 et de TNF $\alpha$ .

Ces taux étant proportionnels à la surface cutanée brûlée, les niveaux sériques les plus élevés ont été observés pour des patients brûlés sur plus de 80 % de la SCT [13-15]. En parallèle du choc initial, cette poussée cytokinique déclenche un état hypercatabolique, responsable d'une immunodépression et d'une atrophie musculaire massive exposant aux risques de dysfonctions d'organes, de septicémie et de décès [16]. Cette spirale peut être brisée par l'excision voire l'avulsion précoce de la peau brûlée, qui aura pour principale conséquence de limiter le passage plasmatique de métabolites toxiques et autres radicaux libres responsables du SRIS. La synchronisation entre chirurgie et réanimation est donc impérative : la réanimation initiale a pour but de maintenir le patient en vie le temps de réaliser un traitement chirurgical qui, par la suite, facilitera la réanimation (fig. 1).

### Techniques chirurgicales en pratique courante

Le diagnostic clinique est relativement simple pour des brûlures du 1<sup>er</sup> et du 3<sup>e</sup> degré. *A contrario*, le diagnostic et l'évolution de brûlures intermédiaires (2<sup>e</sup> degré superficiel et profond) et de lésions en mosaïques (de profondeurs différentes) sont nettement plus délicats à estimer, même pour des équipes médico-chirurgicales expérimentées. Dans cette situation, il est tout à fait licite de temporiser pendant 10 à 15 jours une prise en charge chirurgicale en réalisant des pansements à l'aide de topiques anti-

septiques puis cicatrisants, afin de laisser les brûlures superficielles cicatrifier et les brûlures profondes se délimiter.

Le *gold standard* actuel dans le traitement des brûlures profondes (2<sup>e</sup> degré profond et 3<sup>e</sup> degré) reste l'excision/greffe précoce (EGP). Selon la profondeur des lésions, l'excision peut être “tangentielle” (fig. 2), visant à respecter au mieux les tissus sains sous-jacents (notamment le derme profond) dans un but essentiellement fonctionnel (fig. 3). En cas de destruction totale du derme, voire de l'hypoderme, le traitement est l'avulsion de pleine épaisseur jusqu'à

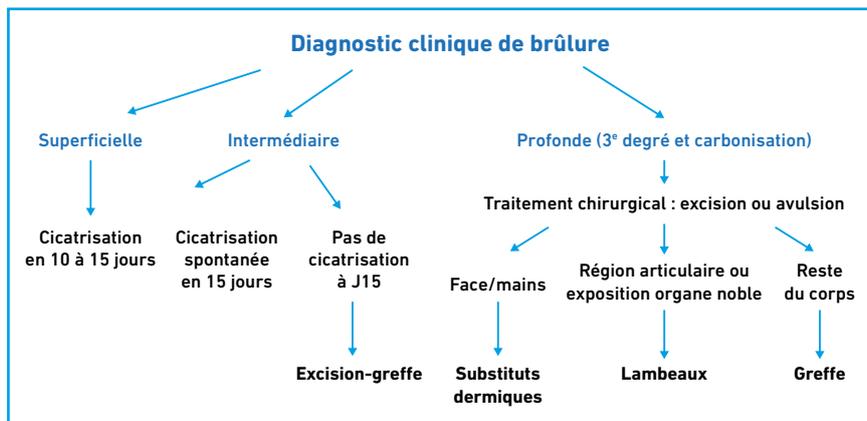


Fig. 2 : Algorithme thérapeutique au stade aigu.

## Revue générale



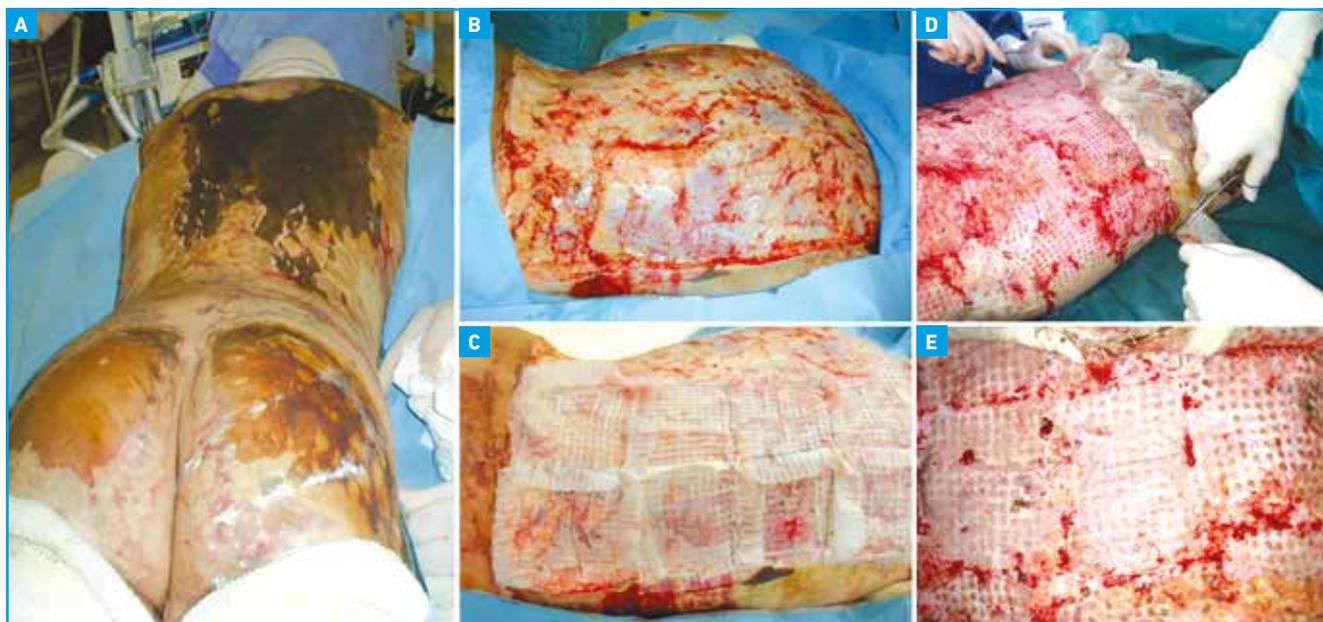
**Fig. 3 :** Comparaison des résultats postopératoires après excision tangentielle *versus* cicatrisation dirigée. **A :** brûlures thermiques du 2<sup>e</sup> degré intermédiaire à profond de la main gauche et de la colonne du pouce droit s'étendant à la 1<sup>re</sup> commissure. **B :** résultat postopératoire d'une excision tangentielle/greffe de peau mince multi-perforée de la main gauche à 1 an postopératoire. **C et D :** résultats après cicatrisation dirigée de la main droite : noter le placard hypertrophique de la base de la colonne du pouce droit. Resurfacement par greffe de peau totale.

l'aponévrose musculaire sous-jacente. Cette technique a l'avantage de permettre l'exérèse de larges surfaces cutanées brû-

lées en un seul temps opératoire avec une déperdition sanguine nettement moins importante que l'excision tangentielle.

Elle présente cependant des inconvénients notables : délabrement tissulaire important, prise de greffe plus aléatoire, et séquelles esthétiques et fonctionnelles majeures.

Dans le cas de brûlures étendues posant des problèmes de recouvrement cutané, les stratégies de couverture ont évolué compte tenu notamment de la disparition des CEA de l'arsenal thérapeutique depuis 2014. Par la force des choses, une technique de micro-greffes en pastilles, décrite en 1953 par Cicero Parker Meek, a été remise au goût du jour. Cette technique permet une expansion cutanée plus importante ( $\times 6$ ,  $\times 9$ ,  $\times 12$ ) ainsi qu'une manipulation facilitée des greffons en comparaison à des "expandeurs classiques". Entre les mains d'une équipe expérimentée, habituée à l'ancillaire et au matériel particulier nécessaire à sa mise en œuvre, elle autorise le recouvrement cutané de patients brûlés jusqu'à 55 à 60 % de surface corporelle dès lors que le visage et/ou les mains ne sont pas atteints (*fig. 4 et 5*). En effet, ces zones sont grandes consommatrices de peau saine, étant donné qu'il est vivement



**Fig. 4 :** Avulsion des escarres de brûlures et couverture par la technique de micro-greffes en pastilles. **A :** brûlures thermiques du 3<sup>e</sup> degré du dos et des fesses. **B :** avulsion de pleine épaisseur jusqu'au au fascia musculaire. **C :** micro-greffes en pastilles selon la technique de Meek. **D :** *take down* des supports textiles et couverture temporaire par allogreffes de donneurs cadavériques (protection mécanique). **E :** aspect périopératoire lors du *take down*, noter l'épithélialisation centripète entre les greffons.

déconseillé de les couvrir par des greffes expansées pour des raisons esthétiques et fonctionnelles évidentes.

Ainsi, en cas de brûlures profondes de la face et des mains, des substituts dermiques définitifs peuvent être greffés afin de “recréer” un derme permettant un meilleur résultat esthétique et fonctionnel (**fig. 6**). Le délai d’intégration de ces substituts étant d’environ 3 semaines, mais pouvant être réduit à une douzaine de jours avec l’utilisation conjointe d’une thérapie à pression négative, il permet de poursuivre en parallèle la couverture cutanée du patient.

Dans le cas de brûlures profondes faisant craindre une exposition ostéo-articulaire, les techniques de couverture s’apparentent alors à celles de la chirurgie plastique “classique” avec l’utilisation de lambeaux libres ou pédiculés (qui ne seront pas développés outre mesure).

### ■ Perspectives d’avenir

Les récents progrès de la médecine régénérative concernent le développement et l’utilisation de cellules souches adultes et/ou embryonnaires, associées ou non aux produits issus de l’ingénierie tissulaire. Ces progrès ont ouvert de nouveaux horizons thérapeutiques. Les études sur les cellules souches s’appliquent désormais à un large panel de la médecine moderne, et notamment à la brûlure et ses problématiques de recouvrement cutané [18].

Dans ce domaine, la médecine régénérative vise non seulement à accélérer la réépithélialisation mais aussi à reconstruire les diverses fonctions cutanées avec l’adjonction de glandes sudoripares, de follicules pileux, etc. Ces objectifs pourraient à terme être atteints par la thérapie cellulaire. Les approches de cette thérapie des cellules souches (CS) comprennent le recrutement local de CS endogènes et/ou la transplantation de CS cultivées voire modifiées *in vitro* [19, 20].



**Fig. 5 :** Aspect postopératoire des micro-greffes en pastilles. **A et B :** aspect précoce. **C :** résultats à 2 ans postopératoires.



**Fig. 6 :** Substitut dermique en couverture de brûlures profondes de la main. **A :** brûlures thermiques du 2° degré profond et du 3° degré du dorsum de la main gauche et de la face dorsale des doigts longs. **B et C :** avulsion du derme respectant le tissu cellulo-graisseux sous-jacent (réseau veineux superficiel). **D :** couverture par substitut dermique “meshé” puis pansement TPN. **E :** greffe de peau mince multi-perforée. **F :** résultats à 3 mois postopératoires (noter le “pinch” cutané).

De par leur rôle dans la régénération tissulaire, une catégorie particulière semble retenir toutes les attentions : les cellules

souches mésenchymateuses (CSM). Représentant une très rare population cellulaire de la moelle osseuse (0,001

## I Revues générales

à 0,01 % des cellules nucléées), elles se singularisent par leurs capacités de renouvellement et par leur possibilité de différenciations cellulaires et tissulaires. Le “pouvoir thérapeutique” des CSM réside dans leur clonogénicité (capacité des cellules souches à s’auto-renouveler de façon illimitée) et leur multipotence (capacité à se différencier en tissus spécifiques) [21]. Ce ne sont pas leurs seules qualités : facilité d’isolement, haut pouvoir de multiplication en culture, propriétés immuno-modulatrices [22] et production d’une grande variété de facteurs de croissance [23] en font des outils fiables et utiles dans le traitement des brûlures [24, 25].

Les CSM ont donc potentiellement des impacts thérapeutiques réels sur deux grandes problématiques auxquelles doivent faire face les praticiens dans la prise en charge des brûlés : l’accélération de la cicatrisation (et de la couverture cutanée), ainsi que l’atténuation de la réponse inflammatoire et des effets immunosuppresseurs induits par la brûlure. Leur application clinique dans le cadre de la brûlure s’inscrit dans deux domaines distincts : l’amélioration voire l’optimisation du milieu environnemental et son rôle direct dans le recouvrement cutané. Dans ce contexte, elles seraient assimilées à un traitement adjuvant à la chirurgie.

### 1. Thérapie cellulaire et milieu environnemental

#### >>> Atténuation de la réponse inflammatoire systémique

D’un point de vue métabolique, les brûlures massives se caractérisent par une libération importante de cytokines et d’autres facteurs pro-inflammatoires dans la circulation sanguine. Cette cascade métabolique engendre des complications à la phase initiale (chocs hypovolémiques, dysfonctionnements immunitaires, défaillances multiviscérales) [26] mais est également responsable d’un état hypercatabolique

(immunodépression, dénutrition, atrophie musculaire massive) pouvant conduire au décès [27].

Actuellement, les traitements à la phase aiguë sont basés sur une réanimation agressive (visant à maintenir une perfusion d’organe optimale) et une chirurgie d’escarrectomie précoce (visant à briser le cercle vicieux inflammatoire). Bien qu’indispensable, ce remplissage vasculaire à grand renfort de cristalloïdes prolonge la dépendance à la ventilation artificielle, accroît le risque septique et conduit à des syndromes compartimentaux [28].

La thérapie cellulaire pourrait ainsi offrir une alternative à cette réanimation à grand volume tout en réduisant le syndrome de réponse inflammatoire systémique initial [21]. Des études animales ont en effet prouvé le rôle des CSM dans l’atténuation du choc cytokinique pro-inflammatoire, dans la diminution de la production de radicaux libres et dans la libération de facteurs de croissance et de cytokines anti-inflammatoires (IL10 et IL12) [29, 30].

L’utilité de la thérapie par cellules souches pourrait également s’étendre à la prise en charge des patients atteints de lésions pulmonaires aiguës. Ces mêmes CSM sembleraient avoir un effet protecteur sur des poumons présentant des lésions d’inhalation et favoriseraient la survie des animaux ayant bénéficié de ces traitements [31, 32]. Ces données préliminaires suggèrent un rôle potentiel des perfusions ou des nébulisations de CSM comme adjuvant aux stratégies de ventilation protectrices des poumons après une brûlure grave.

D’autres auteurs, enfin, ont étudié le phénomène d’atrophie musculaire induit par la brûlure [33]. Ils ont ainsi décrit une réponse musculaire “biphasique” avec atrophie réactionnelle et inflammatoire à J + 2 de la brûlure suivie d’un mécanisme compensatoire survenant entre J + 7 et J + 14. Yousuf *et al.* soulignent également

le rôle joué par les progéniteurs musculaires dans la compensation musculaire post-brûlure. Ils émettent ainsi l’hypothèse que des injections intramusculaires de cellules souches pourraient limiter cette atrophie musculaire réactionnelle à la brûlure et participer à atténuer le processus inflammatoire potentiellement mortel.

L’emploi de cellules souches en perfusions intraveineuses, en injections intramusculaires ou en nébulisations pourrait, à terme, atténuer la morbi-mortalité du choc inflammatoire initial et ainsi réduire l’agressivité nécessaire de la réanimation et ses effets secondaires. Bien que ces études n’en soient qu’au stade animal, la thérapie cellulaire semble être une perspective intéressante dans l’optimisation des fonctions physiopathologiques du grand brûlé.

#### >>> Accélération du processus de cicatrisation

Dès 2001, certaines équipes avaient pu observer le rôle des CSM dans les processus de cicatrisation [34]. Depuis, de nombreux auteurs ont étudié et analysé les phénomènes résultant d’une brûlure ou d’une plaie quelconque : multiplication de cellules souches dans la moelle osseuse, migration vers les sites lésionnels, intégration dans les tissus pathologiques et différenciation en cellules adaptées à la régénération tissulaire [29, 35-40]. Les cellules progénitrices peuvent également se mobiliser à partir de la moelle osseuse vers des sites de lésions vasculaires ou d’ischémie, contribuant à une néo-angiogenèse avec la formation de nouveaux vaisseaux sanguins [41].

En 2006, Mansilla *et al.* [35] découvraient dans la circulation veineuse périphérique de grandes quantités de cellules sanguines phénotypiquement identiques à des cellules souches mésenchymateuses humaines. En comparant le pourcentage de ces “CSM circulantes” au sein de deux groupes distincts (patients

sains *versus* patients brûlés), ils ont pu observer que ces CSM étaient présentes chez les sujets sains ( $0,0078 \pm 0,0044$ ), mais en quantité significativement plus élevée chez les patients brûlés ( $0,1643 \pm 0,115$ ;  $p < 0,001$ ). Le pourcentage de CSM était ainsi corrélé à la taille du patient et à la gravité de ses brûlures.

Parmi les hypothèses évoquées, les auteurs avaient proposé que ce “relaxage” périphérique de CSM par la moelle puisse en réalité s'apparenter à une composante circulatoire non reconnue auparavant dans le processus de régénération cutanée. L'augmentation des ces CSM circulantes pourrait donc être un mécanisme adaptatif de réponse à des signaux d'alarme biochimiques produits par des tissus endommagés, dans le but d'accélérer la régénération tissulaire. Pour Mansilla et son équipe, il s'agirait là d'une preuve confortant le rôle central et la place future des CSM dans les procédures de médecine régénérative.

## 2. Thérapie cellulaire et recouvrement cutané

Avant l'utilisation des CSM chez l'homme, de nombreuses études pré-cliniques animales ont prouvé leur efficacité dans le processus de réépithélialisation après brûlures thermiques et radiques.

Les premiers à avoir mis en application clinique humaine les caractéristiques des CSM chez le brûlé ont été Rasulov et son équipe [42]. Ils ont ainsi combiné des autogreffes de peau à des injections locales de CSM médullaires d'origine allogénique chez une patiente présentant des brûlures de stade IIIB sur 40 % de la SCT. Cela leur a permis d'observer une amélioration de la prise de greffe avec une action significative sur la néovascularisation locale, une cicatrisation accélérée des sites donneurs, ainsi qu'un délai d'hospitalisation raccourci.

D'autres équipes ont utilisé les CSM en recouvrement cutané chez le brûlé avec

des résultats similaires à ceux obtenus par Rasulov. En 2015, Mansilla *et al.* ont ainsi traité un patient de 26 ans, brûlé sur 60 % de la SCT (30 % de 3<sup>e</sup> degré) en combinant CSM allogéniques et autogreffes. En plus d'une cicatrisation accélérée, les auteurs avaient constaté une diminution significative de l'intensité douloureuse après injection des CSM.

La place des cellules souches et notamment des CSM dans le traitement des brûlures thermiques graves et étendues doit encore être définie. En l'état actuel, aucun protocole thérapeutique fiable et reproductible incluant des CSM dans le traitement des grands brûlés n'a été publié. Cependant, les résultats observés dans la littérature laissent présager la place à venir de ces cellules souches dans la couverture cutanée ou dans l'accélération de la cicatrisation des sites donneurs de greffe.

## 3. Complexification des substituts

Le niveau supérieur d'amélioration réside dans le perfectionnement et la complexification des substituts cutanés permettant à terme de se rapprocher de la peau totale native et de ses diverses fonctions. Les CEA, en apportant le compartiment épidermique, ont garanti la survie du patient, mais sans permettre la régénération des autres fonctions cutanées (jonction dermo-épidermique [JDE], derme, annexes cutanées). L'apport en un seul temps de l'épiderme, de la JDE et du derme permettrait non seulement l'amélioration des résultats fonctionnels mais également esthétiques.

### >>> Cultures bicouches : fibroblastes/kératinocytes

Les cultures de kératinocytes seules ont démontré leurs insuffisances, tant du point de vue fonctionnel qu'esthétique. Compte tenu des mécanismes d'action étroitement liés des fibroblastes et kératinocytes dans les processus de cicatrisation [43], certains auteurs ont développé des cultures bicouches les associant [44].

En raison de leur cinétique de culture différente, l'association de ces deux types cellulaires est particulièrement complexe. Les fibroblastes se multipliant plus rapidement que les kératinocytes, ils empêchent la croissance linéaire de ces derniers. Le procédé vise donc à les cultiver séparément *in vitro*, puis à les superposer avant la transplantation. Ce procédé de culture majore les délais de 2 semaines par rapport aux CEA “classiques” (passant de 3 à 5 semaines), mais semble avoir un avantage non négligeable en termes de robustesse, de trophicité et d'aspect cosmétique [44].

### >>> Jonction dermo-épidermique

La JDE a une importance fonctionnelle capitale puisqu'elle joue le rôle d'ancrage de l'épiderme dans le compartiment dermique, assurant ainsi la solidité de l'ensemble. On peut également la considérer comme une zone d'échange entre ces deux strates de la peau. L'immaturation de cette JDE chez les patients greffés par CEA est la principale explication des ulcérations mécaniques survenant parfois par simples frottements [45-47] et responsables de plaies chroniques ayant un rôle probable dans les transformations néoplasiques secondaires observées.

Dans cette optique, Takeda *et al.* [48] ont démontré qu'un prétraitement de CEA par un composant de la JDE permet d'améliorer la régénération *in vivo* de cette JDE. Ainsi, l'utilisation de matrices temporaires constituerait un moyen d'apporter de l'épiderme et des protéines de la JDE.

### >>> Annexes cutanées

Dans une logique globale d'amélioration et de complexification des substituts dermo-épidermiques (SDE), d'autres axes de recherche se font sur les annexes cutanées ainsi que sur certains types cellulaires naturellement présents dans la peau. En 2009, Sheng *et al.* [49] rapportaient les premiers succès de

## I Revues générales

### POINTS FORTS

- L'excision/greffe précoce reste encore aujourd'hui le *gold standard* dans la chirurgie du brûlé.
- La relative stabilité des chiffres de mortalité hospitalière depuis 2009 est associée à un recul de l'âge moyen des patients décédés et à une augmentation de leurs scores de gravité clinique.
- La fin de la commercialisation de CEA par Genzyme Tissue Repair sur le sol européen en 2014 est responsable d'un appauvrissement de l'arsenal thérapeutique dans le domaine de la chirurgie du grand brûlé.
- Depuis 2014, des techniques "anciennes" de micro-greffes en pastilles ont été remises au goût du jour et permettent la couverture cutanée de patients brûlés jusqu'à 55-60 % de SCT. Au-delà de cette surface brûlée, les situations d'impasse thérapeutique sont malheureusement fréquentes.
- La thérapie cellulaire, bien qu'encore éloignée de toute application clinique immédiate, pourrait trouver une place intéressante dans l'optimisation du milieu environnemental lié aux brûlures ainsi que dans le recouvrement cutané.

transplantation de glandes sudoripares fonctionnelles en contexte de brûlure. Plus récemment, Ma *et al.* [50] ont reproduit l'exploit de régénérer des glandes sudoripares fonctionnelles, obtenues grâce à l'injection de cellules stromales mésenchymateuses.

En l'état actuel, la réparation et/ou la régénération des glandes sudoripares peuvent être effectuées par deux méthodes : la prolifération et la différenciation des cellules souches des glandes sudoripares *in vitro* [51] ou la régénération de glandes sudoripares par transplantation de cellules souches SGL (*sweat gland-like*) [49]. Pour des raisons évidentes, la régénération *in vitro* est difficile à réaliser et la transplantation de cellules souches semble être devenue la meilleure alternative. Cependant, la régénération des glandes sudoripares par cellules souches est encore à un stade de recherche et de nombreux problèmes restent à résoudre. Le mécanisme de régénération de ces glandes sudoripares, notamment, n'est pas

encore parfaitement expliqué par ces auteurs. La plasticité des CSM offre ainsi un nouvel axe de recherche pour la régénération des glandes sudoripares après brûlures, avec l'espoir d'améliorer la perspiration cutanée des patients brûlés, diminuant ainsi leur sensibilité à la chaleur et au soleil.

Bien qu'à des stades encore éloignés de toute application clinique, ces axes de recherche laissent entrevoir le graal de tout chirurgien plasticien, à savoir la création *in vitro* d'une peau totale avec toutes ses qualités et fonctions physiologiques.

### ■ Conclusion

Les avancées et améliorations constantes de la réanimation moderne permettent aujourd'hui de maintenir en vie des patients de plus en plus gravement brûlés et autrefois condamnés. La prise en charge de la brûlure dans des centres spécialisés ayant pour but une véritable

synchronisation et des stratégies médico-chirurgicales communes a démontré leur efficacité. Il est cependant regrettable de constater que l'arsenal thérapeutique chirurgical de ce début de XXI<sup>e</sup> siècle est moins fourni qu'il n'a pu l'être dans les années 1990 et 2000 avec notamment l'impossibilité d'utiliser des CEA.

Les perspectives d'avenir associant CEA "made in France", thérapie cellulaire et complexification des substituts issus de l'ingénierie tissulaire restent malgré tout une source formidable d'espoir dans le traitement des brûlures massives et étendues.

### BIBLIOGRAPHIE

1. CARNS H, CARJUZZA A. [Physiopathologic elements of burns]. *Soins Chir*, 1984;11-4.
2. PAGET LM, THÉLOT B. *Les victimes de brûlures hospitalisées en France métropolitaine en 2014 et évolution depuis 2009. Synthèse*. Saint-Maurice: Santé publique France; 2018. 12 p.
3. MEEK CP. Microdermagrafting: The Meek Technic. *Hosp Top*, 1965;43:114-116.
4. Accessible sur [invs.santepubliquefrance.fr](http://invs.santepubliquefrance.fr)
5. WASSERMANN D. [Evaluation and first aid of burned patients]. *Rev Prat*, 2002; 52:2228-2233.
6. LAKHEL A. *L'expertise des séquelles des brûlures graves*. Mémoire pour le diplôme de réparation du préjudice corporel. Faculté de Médecine de Paris V-Necker, Paris, 2005 : 94p.
7. PROST-SQUARCIONI C, FRAITAG S, HELLER M *et al.* [Functional histology of dermis]. *Ann Dermatol Venereol*, 2008;135: 1S5-20.
8. BIKLE DD. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord*, 2012;13:3-19.
9. SLOMINSKI A, ZBYTEK B, NIKOLAKIS G *et al.* Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013;137: 107-123.
10. ROMANOVSKY AA. Skin temperature: its role in thermoregulation. *Acta Physiol*, 2014;210:498-507.
11. LECLERC T, BAUS A, DUHAMEL P. Prise en charge hospitalière des brûlures graves. *Rev Prat*, 2018;68:1087-1091.

12. BARRET JP, HERNDON DN. Modulation of inflammatory and catabolic responses in severely burned children by early burn wound excision in the first 24 hours. *Arch Surg*, 2003;138:127-132.
13. FINNERTY CC, HERNDON DN, PRZKORA R *et al*. Cytokine expression profile over time in severely burned pediatric patients. *Shock*, 2006;26:13-19.
14. FINNERTY CC, JESCHKE MG, HERNDON DN *et al*. Temporal cytokine profiles in severely burned patients: a comparison of adults and children. *Mol Med*, 2008;14:553-560.
15. JESCHKE MG, MLCAK RP, FINNERTY CC *et al*. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care*, 2007;11:R90.
16. PEREIRA C, MURPHY K, JESCHKE M *et al*. Post burn muscle wasting and the effects of treatments. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005;37:1948-1961.
17. BAUS A, COMBES F, LAKHEL A *et al*. Chirurgie des brûlures graves au stade aigu. *Chir Plast Reconstr Esthet*, 2017;12:1-24.
18. ARNO A, SMITH AH, BLIT PH *et al*. Stem cell therapy: a new treatment for burns? *Pharmaceuticals*, 2011;4:1355-1380.
19. VATS A, TOLLEY NS, POLAK JM *et al*. Stem cells: sources and applications. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2002;27:227-232.
20. BISHOP AE, BUTTERRY LDK, POLAK JM. Embryonic stem cells. *J Pathol*, 2002;197:424-429.
21. BUTLER KL, GOVERMAN J, MA H *et al*. Stem cells and burns: review and therapeutic implications. *J Burn Care Res*, 2010;31:874-881.
22. LIU H, KEMENY DM, HENG BC *et al*. The immunogenicity and immunomodulatory function of osteogenic cells differentiated from mesenchymal stem cells. *J Immunol*, 2006;176:2864-2871.
23. ORTIZ LA, GAMBELLI F, MCBRIDE C *et al*. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003;100:8407-8411.
24. LATAILLADE JJ, DOUCET C, BEY E *et al*. New approach to radiation burn treatment by dosimetry-guided surgery combined with autologous mesenchymal stem cell therapy. *Regen Med*, 2007;2:785-794.
25. DOUCET C, ERNOU I, ZHANG Y *et al*. Platelet lysates promote mesenchymal stem cell expansion: a safety substitute for animal serum in cell-based therapy applications. *J Cell Physiol*, 2005;205:228-236.
26. BARRET JP, HERNDON DN. Modulation of inflammatory and catabolic responses in severely burned children by early burn wound excision in the first 24 hours. *Arch Surg*, 2003;138:127-132.
27. PEREIRA C, MURPHY K, JESCHKE M *et al*. Post burn muscle wasting and the effects of treatments. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005;37:1948-1961.
28. SAFFLE JLL. The phenomenon of “fluid creep” in acute burn resuscitation. *J Burn Care Res*, 2007;28:382-395.
29. WEIL BR, MARKEL TA, HERRMANN JL *et al*. Stem cells in sepsis. *Ann Surg*, 2009;250:19-27.
30. XU J, WOODS CR, MORA AL *et al*. Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007;293:L131-L141.
31. GUPTA N, SU X, POPOV B *et al*. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol*, 2007;179:1855-1863.
32. MARTENS A, ORDIES S, VANAUDENAERDE BM *et al*. Immunoregulatory effects of multipotent adult progenitor cells in a porcine ex vivo lung perfusion model. *Stem Cell Res Ther*, 2017;8:159.
33. YOUSUF Y, JESCHKE MG, SHAH A *et al*. The response of muscle progenitor cells to cutaneous thermal injury. *Stem Cell Res Ther*, 2017;8:234.
34. ABE R, DONNELLY SC, PENG T *et al*. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. *J Immunol*, 2001;166:7556-7562.
35. MANSILLA E, MARÍN GH, DRAGO H *et al*. Bloodstream cells phenotypically identical to human mesenchymal bone marrow stem cells circulate in large amounts under the influence of acute large skin damage: new evidence for their use in regenerative medicine. *Transplant Proc*, 2006;38:967-969.
36. KÖRBLING M, ESTROV Z, CHAMPLIN R. Adult stem cells and tissue repair. *Bone Marrow Transplant*, 2003;32:S23-S24.
37. BURD A, AHMED K, LAM S *et al*. Stem cell strategies in burns care. *Burns*, 2007; 33:282-291.
38. NOEL JG, VALENTE JF, OGLE JD *et al*. Changes in bone marrow-derived myeloid cells from thermally injured rats reflect changes in the progenitor cell population. *J Burn Care Rehabil*, 2002;23:75-86.
39. NOEL JG, GUO X, WELLS-BYRUM D *et al*. Effect of thermal injury on splenic myelopoiesis. *Shock*, 2005;23:115-122.
40. AICHER A, BRENNER W, ZUHAYRA M *et al*. Assessment of the tissue distribution of transplanted human endothelial progenitor cells by radioactive labeling. *Circulation*, 2003;107:2134-2139.
41. AICHER A, ZEIHAR AM, DIMMELER S. Mobilizing endothelial progenitor cells. *Hypertension*, 2005;45:321-325.
42. RASULOV MF, VASILCHENKOV AV, ONISHCHENKO NA *et al*. First experience of the use bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of a patient with deep skin burns. *Bull Exp Biol Med*, 2005;139:141-144.
43. WERNER S, KRIEG T, SMOLA H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol*, 2007;127:998-1008.
44. KOCH N, ERBA P, BENATHAN M *et al*. [New developments in skin reconstruction - cell cultures and skin substitutes plus review of the literature]. *Ann Burns Fire Disasters*, 2010;23:131-136.
45. GOBET R, RAGHUNATH M, ALTERMATT S *et al*. Efficacy of cultured epithelial autografts in pediatric burns and reconstructive surgery. *Surgery*, 1997;121:654-661.
46. DESAI MH, MLAKAR JM, MCCAULEY RL *et al*. Lack of long-term durability of cultured keratinocyte burn-wound coverage: a case report. *J Burn Care Rehabil*, 1991;12:540-545.
47. PUTLAND M, SNELLING CF, MACDONALD I *et al*. Histologic comparison of cultured epithelial autograft and meshed expanded split-thickness skin graft. *J Burn Care Rehabil*, 1995;16:627-640.
48. TAKEDA A, KADOYA K, SHIOYA N *et al*. Pretreatment of human keratinocyte sheets with laminin 5 improves their grafting efficiency. *J Invest Dermatol*, 1999;113:38-42.
49. SHENG Z, FU X, CAI S *et al*. Regeneration of functional sweat gland-like structures by transplanted differentiated bone marrow mesenchymal stem cells. *Wound Repair Regen*, 2009;17:427-435.
50. MAK, TAN Z, ZHANG C *et al*. Mesenchymal stem cells for sweat gland regeneration after burns: From possibility to reality. *Burns*, 2016;42:492-499.
51. LU CP, POLAK L, ROCHA AS *et al*. Identification of stem cell populations in sweat glands and ducts reveals roles in homeostasis and wound repair. *Cell*, 2012;150:136-150.

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

## I Revues générales

# Traitement topique de l'eczéma avec infection bactérienne : état actuel des connaissances sur la bétaméthasone et l'acide fusidique

**RÉSUMÉ :** Parmi les différents types d'eczéma, la dermatite atopique est la dermatose la plus fréquente. *Staphylococcus aureus* est présent sur la peau de jusqu'à 90 % des patients atteints de cette affection. La colonisation bactérienne et les facteurs de virulence du staphylocoque sont à l'origine d'une inflammation cutanée.

Des topiques alliant dermocorticoïde et antibiotique, comme l'association bétaméthasone et acide fusidique cliniquement évaluée, sont indiqués pour le traitement de l'eczéma lorsqu'une infection bactérienne secondaire est confirmée ou suspectée.

L'une des principales préoccupations liées à l'utilisation d'antibiotiques topiques est l'émergence d'une potentielle résistance. Il a été montré que le respect de la posologie du traitement topique par l'acide fusidique est fondamental dans la prévention de l'émergence de résistances chez *S. aureus*.

→ C. GAUCHE<sup>1</sup>, E. BOURDON-LANOY<sup>2</sup>, A. CAZORLA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> PhD, Responsable Communication Scientifique, Laboratoires Bailleul International ;

<sup>2</sup> Dermatologue libérale, BRUNOY ;

<sup>3</sup> Pharmacien, Responsable Communication Scientifique, Laboratoires Bailleul France.

L'eczéma est la plus fréquente des dermatoses inflammatoires dont il existe plusieurs types tels que la dermatite atopique (la forme la plus fréquente chez les enfants) ou l'eczéma de contact (plus souvent rapporté chez l'adulte).

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire de la peau qui évolue sur un mode chronique. Sa prévalence a considérablement augmenté dans les pays industrialisés au cours des 20 à 30 dernières années : elle représente la pathologie cutanée la plus fréquente chez l'enfant avec 10 à 20 % des enfants affectés [1]. La pathogenèse de la maladie est multifactorielle avec des prédispositions génétiques ou immunologiques et une influence environnementale. Il en résulte une altération de la fonction de la barrière cutanée et un déséquilibre du système immunitaire en faveur d'une réponse immune de type Th2. La der-

matite atopique a un impact important sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille. Selon les recommandations européennes de prise en charge de la dermatite atopique chez l'enfant et l'adulte, les formes légères à modérées sont à traiter en première intention avec des dermocorticoïdes de classe II (activité modérée) à III (activité forte).

Chez l'enfant atteint de dermatite atopique, l'altération de la barrière cutanée et le déséquilibre de l'immunité innée, dont une moindre sécrétion de peptides antibactériens cutanés, favorisent la colonisation bactérienne. Il a notamment été rapporté que *Staphylococcus aureus* était présent sur la peau de jusqu'à 90 % d'enfants atteints de dermatite atopique, y compris sur des peaux d'apparence saine [2]. Une association entre *S. aureus* et l'eczéma est reconnue depuis de nombreuses années, la densité (charge bactérienne) de *S. aureus* tendant à augmenter

avec la gravité clinique [3]. *S. aureus* pourrait contribuer à la pathogenèse de l'eczéma par la production de diverses protéines telles que les superantigènes et les protéases [4]. Les superantigènes pénètrent la barrière cutanée et les protéases de *S. aureus* sont, elles, à l'origine d'une rupture de la barrière cutanée permettant la pénétration d'allergènes ou autres substances irritantes [5]. C'est donc un cercle vicieux : la colonisation bactérienne et les facteurs de virulence du staphylocoque sont à l'origine d'une inflammation cutanée qui, à son tour, facilite une meilleure installation du micro-organisme [2]. Dans ce contexte, le recours à un antibiotique peut s'avérer nécessaire pour contrôler la surinfection et bloquer les mécanismes de *S. aureus*.

Aujourd'hui, des topiques alliant dermocorticoïde et antibiotique sont disponibles sur le marché européen : ils sont indiqués pour le traitement des eczémats lorsqu'une infection bactérienne secondaire est confirmée ou suspectée. Nous proposons ici de faire l'état des connaissances de deux principes actifs utilisés en association dans cette indication : la bétaméthasone et l'acide fusidique.

## ■ La bétaméthasone

La bétaméthasone est un corticoïde (ou corticostéroïde) synthétique, les corticostéroïdes étant des hormones stéroïdes produites par le cortex de la glande surrénale de façon naturelle ou chimiquement synthétisées. Au sein des corticostéroïdes, on distingue les glucocorticoïdes (ex. : cortisone), les minéralocorticoïdes (ex. : aldostérone) et les stéroïdes sexuels (ex. : progestérone). Les stéroïdes topiques appartiennent à la catégorie des glucocorticoïdes.

Dans un souci d'harmonisation avec la classification internationale, les dermocorticoïdes ont été classés en 4 groupes en fonction de leur activité : du niveau I pour les dermocorticoïdes de faible activité au niveau IV pour les corti-

coïdes d'activité anti-inflammatoire très forte. La bétaméthasone 0,1 % en crème est classée niveau III (activité forte).

La forme valérate de bétaméthasone a une structure chimique particulière qui confère des propriétés d'intérêt en dermatologie (fig. 1). D'une part, la double liaison entre le carbone 1 et le carbone 2 améliore l'action du glucocorticoïde et, d'autre part, l'estérification sur le carbone 17 améliore l'absorption percutanée et l'affinité du glucocorticoïde pour son récepteur [6]. La fixation du glucocorticoïde sur son récepteur entraîne la translocation du récepteur, du cytosol vers le noyau de la cellule, où il se comporte alors comme un facteur de transcription.

En dermatologie, la bétaméthasone est principalement utilisée pour son effet anti-inflammatoire avec des mécanismes d'action multiples : réduction de la production de cytokines, inhibition de la phase tardive des réactions allergiques, diminution de la densité des mastocytes, inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique [6]... La bétaméthasone aurait aussi un effet vasoconstricteur, probablement en raison de l'inhibition de l'action de l'histamine et de la bradykinine aux effets vasodilatateurs. La vasoconstriction des capillaires du derme superficiel permet de réduire l'érythème qui peut coexister avec l'inflammation.

## ■ Acide fusidique

L'acide fusidique est un antibiotique de la famille des fusidanines utilisé dans la

prise en charge d'infections staphylococques. Il inhibe la synthèse protéique bactérienne. Pendant la traduction, lors de la phase d'élongation de la chaîne polypeptidique, le ribosome se déplace le long de l'ARN messager (ARNm) de codon en codon. Lorsqu'un ARN de transfert (ARNt) complémentaire au codon sur lequel le ribosome est fixé se présente, il s'y apparie. Le facteur d'élongation G (EF-G) est une enzyme GTPase qui permet la translocation du complexe ARNm-ARNt. Cette enzyme est codée par le gène *fusA*. L'acide fusidique se lie à EF-G et provoque un changement de conformation qui empêche la dissociation du complexe EF-G/ribosome, bloquant ainsi la progression du ribosome sur l'ARNm. La synthèse protéique bactérienne est stoppée : c'est l'effet bactériostatique. En raison de son mode d'action unique, il n'existe actuellement aucune résistance croisée connue entre l'acide fusidique et d'autres classes d'antibiotiques [7].

*In vitro*, l'acide fusidique a également montré une activité contre des bactéries gram-positives, incluant les corynébactéries et d'autres bactéries anaérobies. En général, les bactéries Gram-négatives sont résistantes à l'acide fusidique, à l'exception des souches *Neisseria* et *Moraxella* et de quelques souches du genre *Bacteroides fragilis* [7].

L'acide fusidique est souvent utilisé en topique dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous en raison, d'une part, de son efficacité importante contre *S. aureus* (concentration minimale

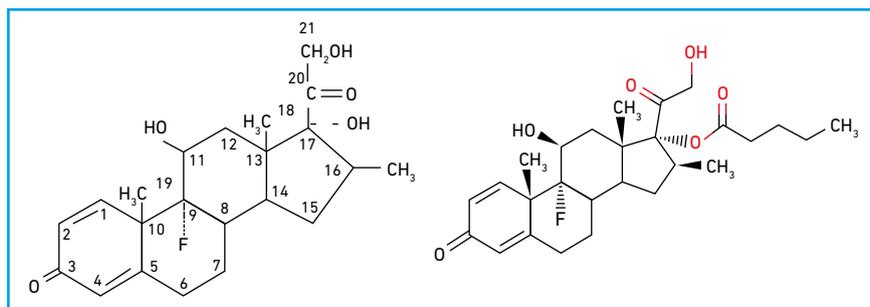


Fig. 1 : Structure chimique de la bétaméthasone (à gauche) [6] et du valérate de bétaméthasone (à droite).

## I Revues générales

inhibitrice variant de 0,016 à 0,5 µg/mL) et, d'autre part, de sa bonne pénétration cutanée assurant une concentration élevée directe sur le site de l'infection [8].

### Intérêt thérapeutique de l'association bétaméthasone et acide fusidique

Huit études cliniques ont évalué l'efficacité de l'acide fusidique en association avec un dermocorticoïde dans le traitement d'eczémas atopiques surinfectés (**tableau I**) : 6 études avec la bétaméthasone et 2 études avec l'hydrocortisone.

81 patients avec dermatite atopique ou dermatite de contact ont été traités pendant 1 semaine avec un topique à base de bétaméthasone seule (0,1 %) ou bétaméthasone 0,1 % associée à l'acide fusidique 2 % [9]. Au plan clinique, l'amélioration observée était similaire

dans les deux groupes alors qu'au plan bactériologique, une meilleure efficacité significative de l'éradication bactérienne a été rapportée pour l'association des deux principes actifs : 67 % des bactéries initialement présentes à la surface de la peau avaient été éliminées *versus* 51 % avec dermocorticoïde seul.

Deux études ont comparé l'efficacité de l'association acide fusidique/bétaméthasone (AF/BM) *versus* néomycine/bétaméthasone [10, 11]. Après une semaine de traitement, une efficacité clinique et bactériologique, respectivement de 95 % et 85 %, a été rapportée pour l'association AF/BM. Ces valeurs étaient similaires dans le groupe traité avec la néomycine.

L'évaluation de l'efficacité clinique et bactériologique de AF/BM *versus* gentamicine/BM a été effectuée chez 99 patients souffrant d'eczéma surinfecté [12]. Après 7 à 12 jours

d'application, une réponse clinique significativement meilleure a été obtenue dans le groupe AF/BM : 74 % d'amélioration contre 55 % dans le groupe gentamicine. Les deux traitements se sont avérés être d'efficacité similaire dans l'éradication bactérienne cutanée.

Une étude a comparé l'efficacité de l'association AF/BM *versus* clioquinol/BM chez des patients présentant un eczéma surinfecté au niveau des mains et qui ont reçu 4 semaines de traitement [13]. Au plan clinique, les deux crèmes avaient une efficacité comparable mais, au plan bactériologique, l'efficacité de AF/BM était meilleure : 92,3 % *vs* 55,2 %. La crème avec l'acide fusidique a de plus présenté un meilleur profil d'acceptabilité de la part des patients comparée à la crème contenant le clioquinol.

La formulation galénique de deux crèmes à base d'acide fusidique (20 mg/g)

Référence	Nbre de patients	Topique à l'étude	Comparateur	Durée du traitement	Résultats/efficacité
Hjorth <i>et al.</i> , 1985	81	Acide fusidique 2 % Bétaméthasone 0,1 %	Bétaméthasone 0,1 %	1 semaine	Clinique : similaire Bactériologique : 67 % <i>vs</i> 51 %
Wilkinson <i>et al.</i> , 1985	91	Acide fusidique 2 % Bétaméthasone 0,1 %	Néomycine 0,5 % Bétaméthasone 0,1 %	2 semaines	Clinique : 90 à 95 %
Javier <i>et al.</i> , 1986	59	Acide fusidique 2 % Bétaméthasone 0,1 %	Néomycine 0,5 % Bétaméthasone 0,1 %	7 à 10 jours	Clinique : 81 à 85 %
Strategos <i>et al.</i> , 1986	99	Acide fusidique 2 % Bétaméthasone 0,1 %	Gentamicine 0,1 % Bétaméthasone 0,1 %	7 à 12 jours	Clinique 74 % <i>vs</i> 55 %*
Hill <i>et al.</i> , 1998	120	Acide fusidique 2 % + bétaméthasone 0,1 %	Clioquinol 3 % Bétaméthasone 0,1 %	Jusqu'à 4 semaines	Clinique 54,8 % <i>vs</i> 53,4 % Bactériologique : 92,3 % <i>vs</i> 55,2 %*
Schultz Larsen <i>et al.</i> , 2007	533	Acide fusidique 2 % + bétaméthasone 0,1 %	Crème lipidique (acide fusidique 2 % + bétaméthasone 0,1 %)	2 semaines	Clinique 82,7 % <i>vs</i> 82,9 % Bactériologique : 89,7 % <i>vs</i> 89,6 %
Poyner et Dass, 1996	95	Acide fusidique 2 % Hydrocortisone 1 %	Miconazole 2 % Hydrocortisone 1 %	1 semaine	Meilleure cicatrisation*
Ramsay <i>et al.</i> , 1996	186	Acide fusidique 2 % Hydrocortisone 1 %	Hydrocortisone 1 %	2 semaines	Clinique : 58 % <i>vs</i> 42 %* Bactériologique : 98 % <i>vs</i> 53 %*

\* Différence significative ; *vs* : *versus*.

**Tableau I :** Traitement de l'eczéma surinfecté : essais cliniques comparatifs avec topiques à base d'acide fusidique et de corticostéroïdes (inspiré de [20]).

## POINTS FORTS

- 10 à 20 % des enfants souffrent de dermatite atopique avec altération de la barrière cutanée et déséquilibre de l'immunité innée.
- Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*, détecté chez 90 % d'enfants atteints de dermatite atopique, sont à l'origine d'une inflammation cutanée.
- Les topiques alliant dermocorticoïde et antibiotique sont indiqués pour le traitement des eczémas avec infection bactérienne secondaire.
- L'association bétaméthasone et acide fusidique permet une amélioration significative à la fois clinique et biologique chez des patients atteints d'eczéma surinfecté.
- Un traitement de 1 à 2 semaines avec l'acide fusidique n'entraîne pas de développement de résistances chez *S. aureus*.

et de bétaméthasone (1 mg/g) a été testée dans un essai multicentrique randomisé, double aveugle, contrôlé *versus* placebo [9]. Un large panel de patients (n = 629) souffrant de dermatite atopique surinfectée était invité à s'appliquer 2 fois/jour l'un des 3 produits topiques à l'étude (crème standard ou lipidique contenant l'association acide fusidique/bétaméthasone, ou placebo). Après 2 semaines de traitement, la sévérité des lésions a été réduite de plus de 82 % avec les crèmes à base d'association acide fusidique/bétaméthasone (lipidique ou pas) qui ont montré une efficacité comparable. La réponse bactériologique était également similaire avec plus de 89 % d'éradication bactérienne.

La bétaméthasone n'est pas le seul dermocorticoïde à avoir été associé à l'acide fusidique dans la prise en charge des eczémas avec infection bactérienne. L'hydrocortisone associée à l'acide fusidique a permis d'obtenir, après 1 semaine d'application, une cicatrisation significativement plus rapide que l'hydrocortisone associée au miconazole sur ces eczémas surinfectés [14]. L'acide fusidique a également présenté

une meilleure efficacité bactériologique ainsi qu'une meilleure acceptabilité de la part des patients. L'association acide fusidique et cortisone a été comparée à l'hydrocortisone seule dans le traitement de la dermatite atopique [14]. L'association était significativement plus efficace pour l'éradication de pathogènes, principalement *S. aureus*, et la réponse clinique était meilleure chez les patients ayant reçu cette association. Globalement, la combinaison d'hydrocortisone et d'acide fusidique était donc d'une efficacité supérieure aussi bien au plan bactériologique que clinique.

Une récente revue *Cochrane* a évalué l'intérêt des associations stéroïdes/antibiotiques topiques par rapport aux stéroïdes topiques seuls pour réduire les infections à *Staphylococcus aureus* dans la prise en charge de l'eczéma [5]. 14 études cliniques ont été considérées et il a été montré que les associations stéroïdes/antibiotiques topiques pouvaient globalement être à l'origine d'une amélioration clinique légèrement plus importante que les stéroïdes topiques seuls, après un suivi de 6 à 28 jours (*Risk Ratio* [RR]: 1,10; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,00-1,21).

## Résistance de *S. aureus* à l'acide fusidique

L'une des principales préoccupations liées à l'utilisation d'antibiotiques topiques est l'émergence de la résistance aux antibiotiques. Différents mécanismes de résistance de *S. aureus* ont été mis en évidence [7], parmi lesquels :  
 – des mutations chromosomiques sur le gène *fusA*, la plupart du temps dans le domaine structurel III, qui entraînent un changement de structure de la protéine EF-G et diminuent l'affinité de la liaison de l'acide fusidique ;  
 – l'acquisition des gènes de résistance *fusB*, *fusC*, *fusD* ou encore *fusF*, qui codent pour des métalloprotéines. Ces métalloprotéines se lient au complexe EF-G/ribosome et permettent de "forcer" la dissociation en présence d'acide fusidique, *fusC* étant le gène de résistance le plus communément retrouvé dans les cas de *Staphylococcus aureus* et bactéries à coagulase négative résistantes à l'acide fusidique.

La prévalence de la résistance de *S. aureus* à l'acide fusidique est variable en fonction des régions géographiques et des populations étudiées.

>>> En 2014, den Heijer *et al.* ont rapporté les résultats d'une étude menée sur plus de 32 000 échantillons de fosses nasales, réservoir connu de *S. aureus*, collectés par des médecins généralistes au sein de 9 pays européens [15]. La présence de *S. aureus* a été détectée dans 21,6 % des cas (n = 6 953). Parmi ces prélèvements, en moyenne, à l'échelle des 9 pays européens, la résistance globale à l'acide fusidique était relativement faible, de l'ordre de 2,8 % (n = 194). Des variations ont été observées entre pays : de 0,1 % (n = 1/740) en Croatie à 7,8 % (n = 62/799) au Royaume-Uni. L'acquisition du gène *fusC* était le mécanisme de résistance prédominant (45 % des cas).

>>> Dans une étude cas-contrôle, des isolats de *S. aureus* prélevés sur la peau de 50 enfants souffrant de formes modé-

## I Revues générales

rées à sévères de dermatite atopique ont été comparés à des isolats de *S. aureus* extraits des fosses nasales de 49 enfants ne souffrant pas de pathologies cutanées [16]. Une résistance à l'acide fusidique a été identifiée chez 20 sujets avec dermatite atopique et chez 8 sujets contrôles, cela correspondant à 12 mutations différentes. Malgré le faible effectif à l'étude, les auteurs avaient conclu à une association préférentielle entre dermatite atopique et résistance de *S. aureus* à l'acide fusidique (ratio 2,5).

>>> En 2000, Menday *et al.* ont analysé 8 études cliniques comparant l'utilisation d'acide fusidique et bétaméthasone à celle de néomycine, gentamycine, clioquinol et bétaméthasone ou bétaméthasone seule, sur une période de 2 semaines [17]. Chez les patients porteurs de *S. aureus* sensibles à l'acide fusidique en début de traitement, il n'a pas été observé d'acquisition significative de résistances à l'issue du traitement. Pour des traitements courts d'une durée de 1 à 2 semaines, la pression de sélection conduisant au développement de résistance à l'acide fusidique chez *S. aureus* apparaissait donc faible.

>>> Dans une étude portant sur des patients atteints d'eczéma, Sule *et al.* ont noté que la durée de traitement semblait influencer sur le risque de développer des souches de *S. aureus* résistantes. Contrairement aux patients ayant été traités sur de longues durées avec l'acide fusidique et ayant développé des résistances, les patients traités sur une courte période (2 semaines ou moins) n'étaient pas plus concernés par des résistances que les patients n'ayant pas reçu le traitement [18]. Les mêmes résultats ont été rapportés par Ravenscroft, qui a démontré que des patients atteints de dermatite atopique et traités pendant 2 semaines avec un topique associant acide fusidique et bétaméthasone n'étaient pas plus susceptibles de développer des souches de *S. aureus* résistantes à l'acide fusidique que ceux traités par mupirocine et bétaméthasone [19].

>>> Enfin, en 2017, dans une étude menée chez 303 patients traités pendant 2 semaines avec un topique à base d'acide fusidique, la résistance bactérienne de *S. aureus* était seulement de 2,3 % [9]. Les auteurs avaient conclu qu'une durée courte de traitement à l'acide fusidique ne génère pas une résistance accrue de *S. aureus* à cet antibiotique.

Il est important de rappeler ici que le Résumé des Caractéristiques Produit de spécialités associant dermocorticoïde et acide fusidique, telles que Dermafusone® (2019), indique que "la durée habituelle du traitement ne dépasse pas deux semaines". Le respect de la posologie du traitement topique à l'acide fusidique est fondamental dans la prévention de l'émergence de résistances chez *S. aureus*.

### ■ Conclusion

L'eczéma est la dermatose inflammatoire la plus fréquente de l'enfant et de l'adulte. Il affecte la qualité de vie des patients quel que soit leur âge. Près de 90 % des patients souffrant d'eczéma atopique seraient porteurs de *S. aureus*, une bactérie qui exacerbe l'inflammation cutanée. Le traitement des eczémas avec surinfection bactérienne implique en première intention le recours à un dermocorticoïde qui peut être associé à un antibiotique pour lutter contre l'infection bactérienne. L'association bétaméthasone et acide fusidique est indiquée pour le traitement de ces pathologies, depuis plus de 15 ans dans certains pays européens.

Les études cliniques menées avec l'association de ces deux principes actifs en topique montrent une amélioration significative à la fois clinique et biologique chez des patients atteints d'eczéma surinfecté [20]. Il est recommandé que la durée du traitement n'excède pas 2 semaines. Dans ces conditions, la préparation permet de lutter efficacement

contre l'infection avec un risque très limité de développer une résistance à l'acide fusidique.

### BIBLIOGRAPHIE

1. TAKEUCHI YL, CHRISTEN-ZAECH S. Dermatite atopique de l'enfant: principes généraux de la prise en charge. *Rev Med Suisse*, 2013;9:712-717.
2. LEUNG D. Chairman's Introduction: Assessing the value of fusidic acid in dermatology. *Acta Derm Venereol*, 2008; Suppl 216:5.
3. WILLIAMS RE, GIBSON AG, AITCHISON TC *et al.* Assessment of a contact-plate sampling technique and subsequent quantitative bacterial studies in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 1990; 123:493-501.
4. Blicharz L, Rudnicka L, Samochocki Z. Staphylococcus aureus: an underestimated factor in the pathogenesis of atopic dermatitis? *Postepy Dermatol Alergol*, 2019;36:11-17.
5. MC GEORGE S, KARANOVIC S, HARRISON DA *et al.* Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;2019:CD003871.
6. KWATRA G, MUKHOPADHYAY S. Topical Corticosteroids: Pharmacology. in *A Treatise on Topical Corticosteroids in Dermatology* (ed. Lahiri, K.) 11–22 (Springer Singapore, 2018). doi:10.1007/978-981-10-4609-4\_2.
7. WILLIAMSON DA, CARTER GP, HOWDEN BP. Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns. *Clin Microbiol Rev*, 2017;30:827-860.
8. WILKINSON. Fusidic acid in dermatology. *Br J Dermatol*, 1998;139 Suppl 53:37-40.
9. LARSEN FS, SIMONSEN L, MELGAARD A *et al.* An Efficient New Formulation of Fusidic Acid and Betamethasone 17-Valerate (Fucicort® Lipid Cream) for Treatment of Clinically Infected Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 2007; 87:62-68.
10. WILKINSON JD, LEIGH DA, MENDAY AP. Comparative efficacy of betamethasone and either fusidic acid or neomycin in infected or potentially infected eczema. *Curr Ther Res*, 1985;38:177-182.
11. JAVIER PR, ORTIZ M, TORRALBA L *et al.* Fusidic acid/betamethasone in infected dermatoses--a double-blind comparison with neomycin/betamethasone. *Br J Clin Pract*, 1986;40:235-238.

12. STRATEGOS J. Fusidic acid-betamethasone combination in infected eczema: an open, randomized comparison with gentamicin-betamethasone combination. *Pharmatherapeutica*, 1986;4: 601-606.
13. HILL VA, WONG E, CORBETT MF *et al.* Comparative efficacy of betamethasone/clioquinol (Betnovate-C) cream and betamethasone/fusidic acid (Fucibet) cream in the treatment of infected hand eczema. *J Dermatolog Treat*, 1998;9:15-19.
14. RAMSAY CA, SAVOIE JM, GILBERT M *et al.* The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1996;7:S15-S22.
15. DEN HEIJER CDJ, VAN BIJNEN EME, PAGET WJ *et al.* Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus* nasal carriage strains in nine European countries. *Future Microbiol*, 2014;9:737-745.
16. HARKINS CP, MC ALEER MA, BENNETT D *et al.* The widespread use of topical antimicrobials enriches for resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2018;179:951-958.
17. MENDAY A, NOBLE W. Topical betamethasone/fusidic acid in eczema: efficacy against and emergence of resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Dermatolog Treat*, 2000;11:143-149.
18. SULE O, BROWN NM, WILLOCKS LJ *et al.* Fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus* (FRSA) carriage in patients with atopic eczema and pattern of prior topical fusidic acid use. *Int J Antimicrob Agents*, 2007;30:78-82.
19. RAVENSCROFT JC, LAYTON AM, EADY EA *et al.* Short-term effects of topical fusidic acid or mupirocin on the prevalence of fusidic acid resistant (FusR) *Staphylococcus aureus* in atopic eczema. *Br J Dermatol*, 2003;148:1010-1017.
20. CHU A. Chapter 4. Antibacterial/steroid combination therapy in infected eczema. *Acta Derm Venereol*, 2008;88; Suppl 216:34.

### Remerciements

Les auteurs remercient Angèle Guilbot et Léa Talbot de Clinact, France, pour le support à la rédaction et l'édition conforme aux bonnes pratiques de publication (GPP3).

---

C. Gauche et A. Cazorla sont salariées des laboratoires Bailleul.

E. Bourdon-Lanoy a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## ■ Micronutrition et médecine fonctionnelle

# Zinc : homéostasie, rôles, carences. Un oligoélément essentiel dans l'immunité antivirale



**S. BÉCHAUX**  
Dermatologue, THONON-LES-BAINS.

Un oligoélément (OE) est un sel minéral nécessaire à la vie de l'organisme mais en très petite quantité (< 1 mg/kg de poids corporel). Le zinc ( $Zn^{2+}$  métal divalent) est un OE très important pour la croissance, le développement et l'homéostasie de la fonction immunitaire. C'est l'élément trace essentiel le plus abondant dans le corps après le fer. Il catalyse l'activité enzymatique, contribue à la structure des protéines et régule l'expression des gènes [1]. La carence en Zn est très fréquente, il faudra donc contrôler le statut en Zn, supplémenter et contrôler à nouveau car l'absorption intestinale est limitée par de nombreux facteurs.

La supplémentation en Zn trouve sa place dans de nombreuses indications dermatologiques ainsi que dans la pandémie virale SARS-CoV-2, grâce à ses propriétés antivirales démontrées.

### ■ Homéostasie du zinc [2]

#### ● Absorption

Seulement 33 % du zinc alimentaire est absorbé au niveau du jéjunum.

#### ● Distribution

Le corps en contient environ 2,5 g, dont 30 % dans les os et 60 % dans les muscles. Par ailleurs, le foie, les organes reproducteurs masculins, la rétine, la peau et les cheveux ont une teneur élevée en Zn.

#### ● Transport

Le Zn est lié à l'albumine pour les 2/3, à l' $\alpha$ 2-macroglobuline, à la transferrine et à la transthyréline.

#### ● Dosage

Le Zn plasmatique est d'environ 1 mg/L, mais il ne représente que 1 % du Zn total, 90 % étant intracellulaire. Le Zn érythrocytaire est de 12 à 15 mg/L, la valeur la plus haute est requise, lors d'une supplémentation, pour que le Zn soit fonctionnel.

#### ● Les sources de zinc (fig. 1)

Il faut optimiser nos apports par l'alimentation, car les subcarences sont fréquentes. L'apport est garanti grâce aux aliments d'origine animale comme les viandes rouges, les poissons et les fruits de mer, essentiellement les huîtres (70 mg/100 g).

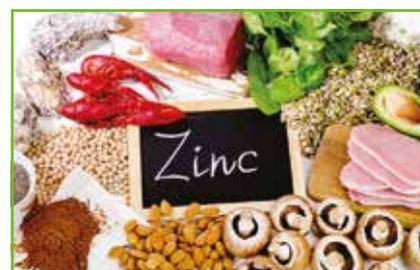


Fig. 1 : Sources de zinc (@guidedusupplement.fr)

Les sources végétales sont moins riches : cacao, lentilles, germe de blé.

Pour les végans et les végétariens, le statut en Zn sera à contrôler, car les produits céréaliers et les légumineuses contiennent des phytates et des oxalates empêchant son absorption intestinale.

### ■ Rôles physiologiques [3, 4]

#### ● Rôle de cofacteur

Le Zn est le cofacteur d'environ 2 000 enzymes, nommées zinc métallo-enzymes. En enzymologie, un cofacteur désigne une petite molécule de nature non protéique ou un ion métallique, associé à l'enzyme et rendant son activité catalytique possible (fig. 2). En l'absence du cofacteur, l'enzyme ne sera pas fonctionnelle.

#### ● Rôle structural

#### >>> Dans la synthèse protéique

Il contribue à la stabilité structurelle de la forme tridimensionnelle de près

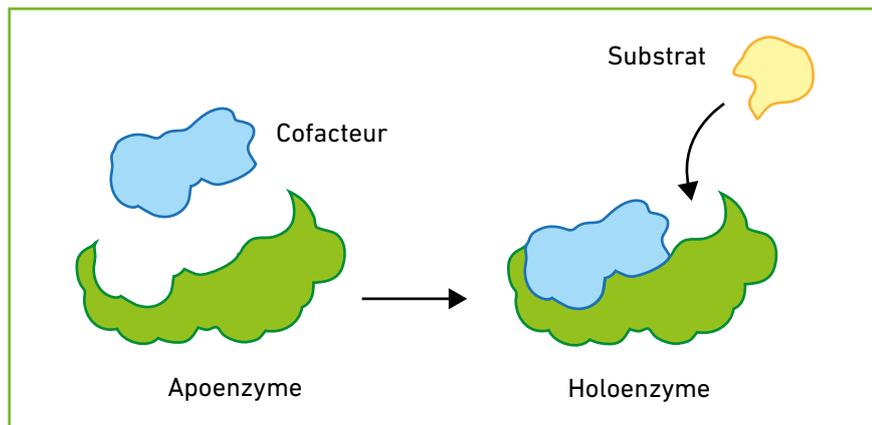


Fig. 2 : Schéma d'un cofacteur. D'après Fernandes A, 2017.

de 750 facteurs de transcription en les maintenant fonctionnels. C'est par ses interactions avec des résidus cystéine et histidine que le Zn va plicaturer les protéines, formant des petits motifs structuraux appelés les "protéines à doigt de Zn" (fig. 3).

Celles-ci possèdent une affinité pour les portions uniques de l'ADN dans des régions promotrices de gènes. Cette découverte primordiale des "protéines à doigt de Zn" a valu le prix Nobel de chimie en 2006 à R. Kornberg qui travaillait sur la transcription des gènes avec les ARN polymérases chez les eucaryotes. Il existe donc une relation indissociable entre la structure et la fonctionnalité des protéines.

Le Zn est nécessaire à l'embryogénèse assurant la bonne formation des tissus,

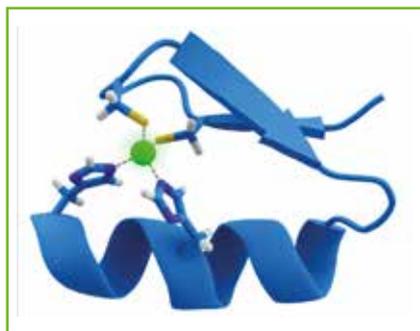


Fig. 3 : Protéine à doigt de zinc avec, au centre, le zinc en vert (©Wikipédia).

en particulier du tube neural et du système digestif :

- dans la synthèse des lipides : lors de la métabolisation des acides gras polyinsaturés (AGPI), les désaturases hépatiques sont des enzymes à zinc ;
- les zinc métalloenzymes sont impliquées aussi dans la formation et l'hydrolyse des acides nucléiques et des carbohydrates.

#### ● Rôle antiradicalaire et antioxydant majeur

Le Zn est le cofacteur, avec le cuivre (Cu), de la superoxyde dismutase mitochondriale de type 1 (SOD1). En l'absence de Zn, la SOD1 ne sera pas fonctionnelle, il y aura accumulation du radical hydroxyle ( $\text{OH}^\circ$ ) qui générera un stress oxydant. C'est un antagoniste du fer et du cuivre empêchant ainsi la réaction de Fenton.

#### ● Fonctions régulatrices

Ces fonctions sont indispensables dans la réplication de l'ADN, la transcription de l'ARN, la synthèse des protéines, la division cellulaire et l'activation cellulaire.

#### ● Effet GABA-like

Le besoin en Zn dans le cerveau (hippocampe) est important. Il a un effet

direct sur le récepteur de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) qui favorise la tranquillité et l'apaisement, en étant le principal neurotransmetteur inhibiteur du potentiel d'action membranaire des neurones ; il neutralise les effets excitateurs du glutamate. La carence en Zn contribue à la dépression par le biais du glutamate, neurotransmetteur excitateur du SNC qui prendra le dessus sur le répresseur GABA. Il y aura donc une surstimulation avec une apoptose neuronale [5].

#### ● Rôle dans le métabolisme hormonal [6]

Le Zn intervient sur la sécrétion, l'activité ou le site de fixation tissulaire de nombreuses hormones : testostérone, insuline (un atome de Zn figure au centre de la molécule), hormone de croissance (retard de croissance). Il est très impliqué dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes : dans la synthèse hormonale, l'activité du récepteur, la conversion de T4 en T3 et la production des protéines transporteuses.

Il intervient aussi sur des facteurs de différenciation tels que le NGF (*Nerve Growth Factor*), la thymuline (hormone du thymus, primordiale pour la fonction immune) et la gustine (protéine indispensable à la perception du goût dans les bourgeons du goût).

#### ● Rôle dans la synthèse du transporteur de la vitamine A

Dans le foie, la synthèse de la *Retinol Binding Protein* (RBP), protéine qui transporte la vitamine A (sous forme de rétinol) du foie vers les tissus cibles, est Zn-dépendante. La carence en Zn entraînera une carence fonctionnelle en vitamine A, ce qui altérera aussi la bioactivité de la vitamine D même si celle-ci est à un taux optimal (60-80 ng/mL). En effet, les vitamines D et A forment un hétérodimère sur le récepteur nucléaire et ont besoin d'être à un taux suffisant pour engendrer la transcription des gènes impliqués.

## Micronutrition et médecine fonctionnelle

### Carences et populations spécifiques

#### • Êtes-vous carencé en zinc ?

La carence en Zn est très fréquente, même dans les pays à haut niveau de vie, considérée comme un problème majeur de santé publique. Elle concerne 25 % de la population des pays en voie de développement. La carence en Zn est pro-inflammatoire.

Il faudra y penser devant :

- des infections à répétition ;
- des troubles cutanés (acné, dermatite), une peau plus sèche et rugueuse, des cheveux secs, cassants et tombants, des ongles striés, cassants, tachetés de blanc ;
- un retard à la cicatrisation ;
- une perte du goût et de l'odorat ;
- une perte d'appétit ;
- une perturbation du métabolisme de l'insuline (prise de poids, insulino-résistance) ;
- des troubles de la fertilité ;
- une DMLA.

#### • Origine des carences

##### >>> Déficit d'apports

- carence alimentaire : alcoolisme, malnutrition protéique, alimentation riche en céréales ;
- malabsorption : pathologies intestinales inflammatoires chroniques, insuffisance pancréatique ;
- interactions alimentaires : de nombreux facteurs inhibent l'absorption du Zn (les phytates, les fibres alimentaires, l'hémicellulose, la lignine, la caséine et de fortes doses de fer, Cu et calcium).

##### >>> Augmentation des pertes

- diarrhée chronique ;
- grands brûlés ;
- diabétiques : la carence est plus fréquente, ce qui augmenterait le risque d'infections.

#### • Les variations physiologiques des besoins journaliers

- femmes enceintes : 20 mg/j ; femmes allaitantes : 25 mg/j ;

- enfants et adultes : 10 à 15 mg/j ;
- personnes âgées : jusqu'à 40 mg/j car l'absorption est moins bonne et l'immunosénescence serait liée à la carence en Zn.

### Zinc et santé

L'EFSA (European Food Safety Authority) a confirmé en 2014 que l'apport nutritionnel en Zn a des bienfaits démontrés sur la santé en contribuant [7] :

- au fonctionnement normal du système immunitaire ;
- à la protection des cellules contre le stress oxydatif ;
- à une fonction cognitive normale ;
- à une fertilité et à une reproduction normales, ainsi qu'au maintien d'un taux normal de testostérone dans le sang ;
- au métabolisme normal des macronutriments (glucides, protéines et lipides), des acides gras, de la vitamine A, de l'équilibre acido-basique, de la synthèse protéique et de la synthèse de l'ADN ;
- à conserver une vision normale ;
- à maintenir l'ossature, la peau, les cheveux et les ongles en bon état.

### En pathologie

#### • Zinc et peau [8, 9]

Le Zn est un OE important requis pour un fonctionnement normal de la peau. Celle-ci contient 6 % du Zn total.

##### >>> Effets cicatrisants

Il favorise la différenciation, la prolifération et la survie des kératinocytes épidermiques. Il stimule la prolifération fibroblastique, en augmentant la synthèse d'élastine et de collagène par son action au niveau des lysyl oxydases.

##### >>> Effets anti-inflammatoires

Il inhibe le chimiotactisme des polynucléaires, la production de cytokines pro-inflammatoires IL6 et TNF $\alpha$ , les

*Toll-like* récepteurs 2 (TLR2) et l'expression des intégrines par les kératinocytes.

Dans l'**acné**, il y a une corrélation entre la déficience en Zn et la sévérité des lésions. Il a un effet antiandrogénique par l'inhibition de l'expression de la 5- $\alpha$  réductase de type I impliquée dans la production du sébum. *Cutibacterium acnes* joue un rôle majeur dans les facteurs déclenchants de l'acné. Le système IGF-1 (*Insulin Growth Factor-1*) stimule la prolifération des kératinocytes via l'activation du récepteur IGF-1, le Zn régulant à la baisse ce mécanisme [10].

Dans la **rosacée**, l'**alopécie** et l'**aphtose**, les études montrent l'efficacité d'une supplémentation en Zn.

Dans le **mélasma**, une étude a montré chez 118 patients avec mélasma *versus* 118 patients en bonne santé une déficience en zinc sérique chez 45,8 % contre 23,7 % chez les sujets contrôles [11].

L'**acrodermatitis enteropathica** est une affection rare, sévère, transmise sur le mode autosomique récessif, due à une malabsorption du Zn, mortelle en l'absence de supplémentation. Elle se présente, chez le nourrisson, par des lésions érythémato-squameuses, vésiculobulleuses et érosives péribuccale et périnéale associées à une alopécie et une diarrhée. L'anomalie génétique se situe sur le transporteur ZIP4 (ou SLC 39) qui favorise l'absorption du Zn dans l'entérocyte.

#### • Zinc et immunité

##### >>> Rappels

Un apport suffisant en Zn journalier est indispensable au bon fonctionnement du système immunitaire (SI), d'autant plus qu'il n'y a pas de réserve notable en zinc. 40 mg/j paraît être un minimum au-delà de 40 ans car il est mal absorbé par l'intestin, surtout si celui-ci est en dysbiose [5]. Avant toute supplémentation en Zn, afin d'optimiser son absorption et sa biodisponibilité, il faudra vérifier la

perméabilité de l'intestin et ne pas hésiter à supplémenter en glutamine à 3 g/j, acide aminé qui permettra de consolider la cohésion des jonctions serrées des entérocytes. Par ailleurs, le Zn favorise la fonction de barrière intestinale, la muqueuse se renouvelant toutes les 36 h. Cette muqueuse intestinale, tout comme la peau et les alvéoles pulmonaires, constitue la première ligne de défense de notre SI contre les pathogènes.

Le Zn est "le gardien" de la fonction immunitaire [12] qui joue un rôle primordial dans la signalisation cellulaire. Il est nécessaire pour produire suffisamment de cellules immunitaires aussi bien pour le SI inné qu'adaptatif.

Lors de la première rencontre d'une cellule immunitaire adaptative, cellule présentatrice de l'antigène (macrophage, cellule dendritique, cellule de Langherans) avec l'antigène, les lymphocytes seront stimulés en présence de Zn. L'expansion clonale, par division mitotique, va avoir lieu. La présence de Zn est indispensable pour la réplication de l'ADN et pour la production de cellules mémoires, tant pour les lymphocytes B (immunité humorale) que pour les lymphocytes T (immunité cellulaire), Th1, Th2, Th17, T cytotoxiques et T *helper*.

#### >>> Zinc et virus [13-14]

Des études *in vitro* ont montré le rôle inhibiteur du Zn dans plusieurs étapes du cycle de réplication virale, à savoir l'inactivation du virus extracellulaire, l'inhibition du déshabillage viral, de la transcription du génome viral, de la traduction et de la transformation des protéines virales. Le Zn est connu pour limiter la réplication des virus tels que VIH, herpès, rhinovirus, papillomavirus mais aussi ceux de la grippe et du coronavirus.

#### >>> Zinc et SARS-CoV-2 [15, 16]

Si le patient est dans un environnement nutritionnel pro-inflammatoire (inflammation systémique de bas grade), la

carence en Zn dérégulera la communication cellulaire et contribuera à un orage cytokinique.

En cas de réponse immunitaire importante, le Zn sera consommé en grandes quantités par les tissus qui se divisent (comme l'intestin) et ne sera plus disponible pour les organes du goût et de l'odorat. Ce qui expliquerait les premiers symptômes de dysgueusie puis d'agueusie (perte du goût) et d'anosmie (perte de l'odorat) dès les premiers jours de l'infection par le SARS-CoV-2 chez 87 % des patients. La supplémentation en Zn pourrait être incluse en prévention du SARS-CoV-2 et en général pour améliorer l'immunité.

### Quelle supplémentation envisager ?

#### ● Les doses

Les apports journaliers recommandés (AJR) sont de 10-15 mg mais ils ne semblent pas suffisants au vu des carences fréquentes. Aux États-Unis, la dose recommandée est plus élevée : 40 mg/j.

#### ● Les formes

Les chlorures et les sulfates sont plus rapidement éliminés alors que les formes organiques à base de picolinate, gluconate, pidolate ou bisglycinate seront mieux assimilées et davantage biodisponibles [17].

#### ● Les associations

Son assimilation sera optimisée s'il est combiné à la vitamine B6 et à la vitamine D car elle active le gène codant pour son transporteur [18]. Selon les indications, il sera judicieux de l'associer à d'autres OE car l'action sera synergique [3].

#### ● Les effets secondaires

Maux de tête, goût métallique dans la bouche, douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements.

#### ● Les interactions

##### >>> Nutritionnelles

Le Zn est à prendre 2 h après un repas. Il entre en compétition avec les phytates, le fer, le calcium et le Cu. L'absorption intestinale du Cu est inhibée par le Zn. En cas de supplémentation en Zn, il faudra veiller au statut en Cu pour conserver un juste équilibre entre les deux.

##### >>> Médicamenteuses

Les cyclines, les diurétiques (l'hydroxychlorothiazide), la D-pénicillamine, les pansements gastriques alcalins, les antagonistes calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les glucocorticoïdes et certaines pilules contraceptives.

### En conclusion

Le zinc est un OE incontournable en dermatologie. Les carences fréquentes nous incitent à une supplémentation adéquate. Son rôle primordial dans l'immunité antivirale lui donne une place de choix actuellement comme thérapeutique adjuvante au même titre que l'obtention d'un microbiote intestinal en eubiose, la vitamine D et les oméga-3 (*cf. les articles parus précédemment dans cette rubrique de micronutrition et médecine fonctionnelle*).

### BIBLIOGRAPHIE

1. GROSDIDIER R. Journée oligothérapie et nutrition cellulaire active. Laboratoire Nutergia.
2. CASTRONOVO V. Diplôme de médecine fonctionnelle et nutritionnelle. Module 8 : l'homme métal, l'homme minéral. Cours 2 : le zinc. Paris 2017.
3. HININGER-FAVIER I. *Le zinc*. DU de physiologie nutrition clinique et biologique. Faculté de Grenoble, 2019.

## ■ Micronutrition et médecine fonctionnelle

4. SAPER RB, RASH R. Zinc: an essential micronutrient. *Am Fam Physician*, 2019;79:768.
5. CASTRONOVO V. Webinar “Il était une fois le système immunitaire”. Épisode 7; Juillet 2020. Le zinc: nutriment essentiel du système immunitaire. [www.lims-mbnext.be/medecin](http://www.lims-mbnext.be/medecin).
6. BALTACI AK, MOGULKOC R, BALTACI SB. Review: the role of zinc in the endocrine system. *Pak J Pharm Sci*, 2019;32:231-239.
7. Scientific opinion on dietary reference values for zinc. *EFSA Journal*, 2014; 12:3844.
8. GUPTA M, MAHAJAN V, MEHTA KS *et al*. Zinc therapy in dermatology: a review. *Dermatol Res Pract*, 2014;2014:709152.
9. QUÉNAN S. Zinc. Mai 2015. [www.therapeutique-dermatologique.org](http://www.therapeutique-dermatologique.org). Fondation René Touraine.
10. ISARD O, KNOL AC, ARIES MF *et al*. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation. *J Invest Dermatol*, 2011;131:59-66.
11. MOGADDAM MR, ARDABILI NS, ALAMDARI MI *et al*. Evaluation of the serum zinc level in adult patients with melasma: is there a relationship with serum deficiency and melasma? *J Cosmet Dermatol*, 2018;17:417-422.
12. WESSELS I, MAYWALD M, RINK L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients*, 2017;9:1286.
13. READ SA, OBEID S, AHLENSTIEL C *et al*. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr*, 2019;10:696-710.
14. MAARES M, HAASE H. Zinc and immunity: an essential interrelation. *Arch Biochem Biophys*, 2016;611:58-65.
15. JOACHIMIAK MP. Zinc against COVID-19? Symptom surveillance and deficiency risk groups. *PLoS Negl Trop Dis*, 2021;15:e0008895.
16. RAHMAN MT, IDID SZ. Can Zn be a critical element in COVID-19 treatment? *Biol Trace Elem Res*, 2021;199:550-558.
17. DEHOX R. *Ne vous trompez pas de zinc*. Journal de médecine anti-âge, 2020;47:12-14.
18. CLARO DA SILVA T, HILLER C, GAI Z *et al*. Vitamine D3 transactivates the zinc and manganese transporter SL30A10 via vitamin D receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016; 163:77-87.

---

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts.

## ■ Immunologie pour le praticien

# Les cellules présentatrices d'antigènes (I) : cellules dendritiques



**O. DEREURE**

Service de Dermatologie,  
Université de MONTPELLIER;  
Inserm U1058.

### ■ Qu'est-ce qu'une cellule présentatrice d'antigène ?

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) sont des cellules spécialisées du système immunitaire qui "présentent" des molécules étrangères et donc "informent" les lymphocytes T de la présence de cet antigène étranger, ce qui entraîne l'activation clonale d'aval des sous-populations de lymphocytes dont le récepteur membranaire reconnaît l'antigène en question. Cette présentation/reconnaissance s'effectue grâce à la liaison de l'antigène à la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I ou de classe II, qui constitue un "support" ou "berceau" moléculaire membranaire de présentation à la surface de la CPA, support reconnu par le lymphocyte.

Cette reconnaissance du CMH du "soi", indispensable à l'activation du lymphocyte receveur de l'information, est à la base du caractère "restreint" de l'immunité aux antigènes présenté par le propre

système immunitaire de l'hôte, alors que ce dernier ne répond pas quand la présentation est effectuée par une cellule portant un CMH différent. Cette présentation par une CPA "professionnelle" et "amie" permet la bascule d'une réponse immunitaire innée non spécifique (aboutissant à la destruction d'un élément quelconque du non-soi) à une réponse immunitaire spécifique (permettant la destruction d'un élément bien précis du non-soi).

Ces CPA "professionnelles" sont de trois grandes catégories – monocytes/macrophages, lymphocytes B et cellules dendritiques – et présentent trois propriétés bien spécifiques qui les différencient d'autres cellules susceptibles également de présenter des antigènes mais de façon moins efficace :

- présentation des antigènes exogènes (notamment de fragments d'agents infectieux) aux lymphocytes T CD4 par les molécules du CMH de classe II;
- présentation des antigènes endogènes (par exemple, fragments de cellules infectées par des virus ou de tumeurs) aux lymphocytes T CD8 par les molécules du CMH de classe I;
- expression de molécules de costimulation qui vont fortement amplifier la réponse immunitaire, elles-mêmes de trois types : médiateurs de la réponse inflammatoire dans son ensemble (IL1, TNF $\alpha$ , interférons de type I, etc.), molécules membranaires de costimulation (notamment CD40, CD80, CD86 ou encore les molécules du complexe B7) se liant à des ligands spécifiques exprimés par le lymphocyte partenaire (par exemple, couple B7-CD28) et cytokines modulant directement et spécifiquement l'activité des cellules effectrices

(IL4, IL12, etc.), l'ensemble constituant un "second signal" d'activation lymphocytaire après l'indispensable "premier signal" représenté par l'interaction récepteur T spécifique/antigène dans le "contexte" de la molécule CMH reconnue comme faisant partie du "soi" par le lymphocyte T. Ce second signal est indispensable et, en son absence, la réponse immunitaire ne peut se mettre en place de façon efficace, voire même éventuellement aboutir à une situation d'anergie ou de tolérance immune.

À l'inverse, les CPA peuvent inhiber l'activation des lymphocytes T, par exemple pour mettre fin à la phase d'activation quand cette dernière n'est plus nécessaire (notamment après élimination de l'antigène étranger) pour éviter un "emballement" potentiellement dommageable du système immunitaire, en délivrant cette fois un "second message" inhibiteur. Ce dernier peut être une interaction à effet négatif entre des ligands du complexe B7 porté par la CPA et, cette fois-ci, un partenaire inhibiteur exprimé par le lymphocyte lui-même comme CTLA4, en lieu et place de CD28. Ces mécanismes inhibiteurs font partie des "checkpoints immunologiques" qui encadrent et régulent la réponse immunitaire adaptative ; ils peuvent être la cible d'anticorps monoclonaux qui bloquent ces points de contrôle négatifs et finalement activent la réponse immune notamment anti-tumorale.

### ■ Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (CD) sont des CPA qui se caractérisent, dans certaines conditions, comme leur nom l'indique,

## I Immunologie pour le praticien

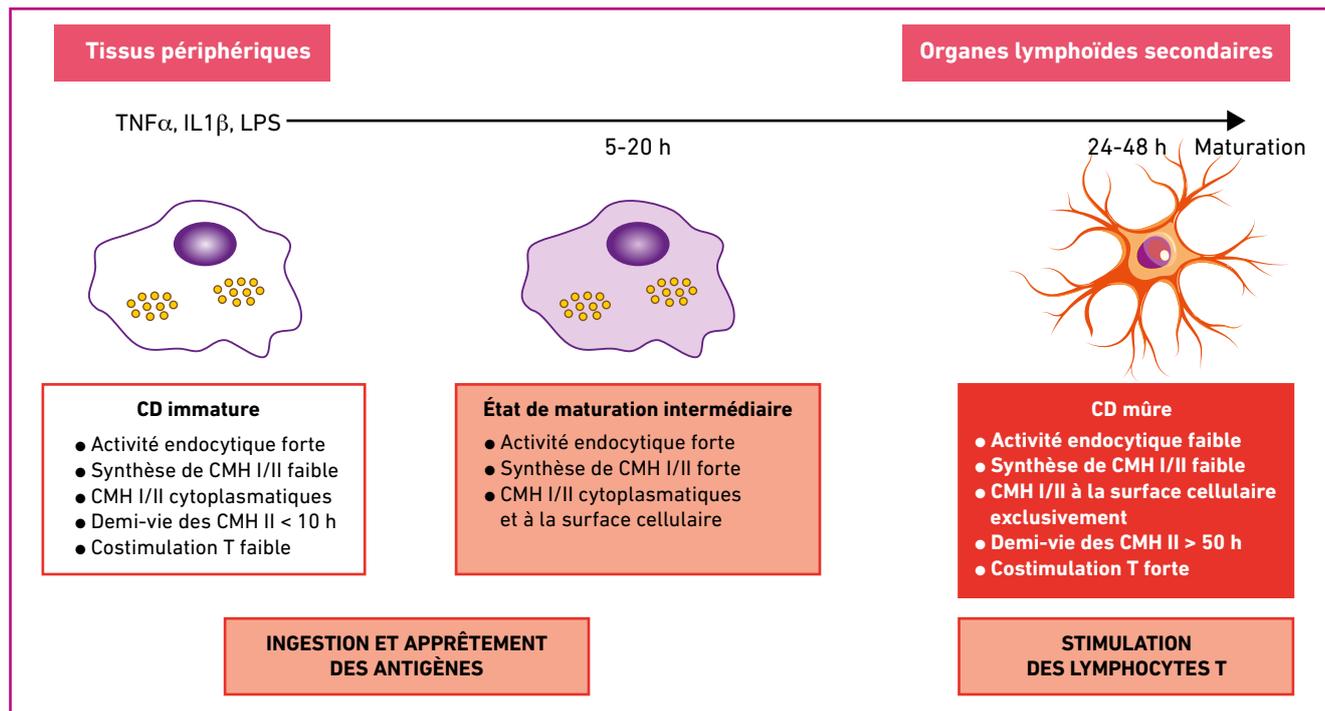


Fig. 1 : Maturation des cellules dendritiques (d'après Amigorena S. Présentation par les cellules dendritiques. Médecine/sciences, 1999; 15: 931-938).

par la présence de dendrites (prolongements cytoplasmiques). Elles interviennent dans la promotion de la réponse immunitaire adaptative dirigée contre les antigènes du “non-soi” mais aussi dans le maintien de la tolérance au “soi” dans le thymus grâce à leurs interactions avec les lymphocytes T régulateurs. Elles sont présentes dans les tissus à l'état immature (ganglions, peau, foie...) où elles jouent un rôle permanent de sentinelles et prennent alors des morphologies très variées; c'est en devenant matures qu'elles se transforment en d'authentiques CPA et prennent alors une morphologie dendritique. Deux sous-types principaux de CD sont actuellement identifiés :

- les **CD myéloïdes**, qui sont d'authentiques CPA “professionnelles” ;
- les **CD plasmacytoïdes** surtout impliquées dans la réponse antivirale et dans certains désordres auto-immuns, douées de capacités de présentation plus faibles que les cellules des CD myéloïdes.

Les mécanismes de fonctionnement des CD myéloïdes sont complexes et font

appel à plusieurs étapes de maturation (**fig. 1**). Ces cellules sont présentes à l'état basal dans les tissus périphériques (par exemple, cellules de Langerhans épidermiques et cellules dendritiques des muqueuses) sous une forme immature mais aussi dans les organes lymphoïdes primaires (thymus) ou secondaires (rate, ganglions, amygdales...). En périphérie, les cellules dendritiques tissulaires immatures détectent la présence de signaux inflammatoires et de motifs moléculaires associés aux pathogènes par des récepteurs membranaires de type *Toll-like receptors* (TLR) dont on connaît le rôle crucial dans la réponse immunitaire innée. La réception de ces signaux entraîne une augmentation transitoire de l'activité phagocytaire et l'internalisation de l'antigène suivie de sa dégradation et de sa présentation sous forme de peptides associés au CMH.

À la suite de la capture de l'antigène, la cellule va subir un processus de **maturation** qui se traduit par divers phénomènes, notamment l'acquisition d'une

morphologie dendritique due à la réorganisation du cytosquelette, ce qui permet une motilité accrue ainsi qu'une interaction plus efficace avec les lymphocytes T, une perte de la capacité à phagocyter, une augmentation de la capacité à présenter efficacement l'antigène (augmentation de l'expression du CMH et des molécules de costimulation telles que CD80, CD86, CD40; sécrétion de cytokines) et l'acquisition de capacités migratoires. Ces dernières sont liées à la modification de l'expression en surface des récepteurs des chimiokines, notamment l'expression du récepteur CCR7 qui permet la migration par chimiotactisme vers les organes lymphoïdes secondaires *via* les vaisseaux lymphatiques tandis que les récepteurs aux cytokines inflammatoires qui les maintenaient dans le tissu périphérique originel disparaissent. Elles arrivent alors à maturité dans les organes lymphoïdes où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T naïfs par un contact direct, étroit et stable pendant plusieurs heures, dont la stabilité est assurée par des molécules

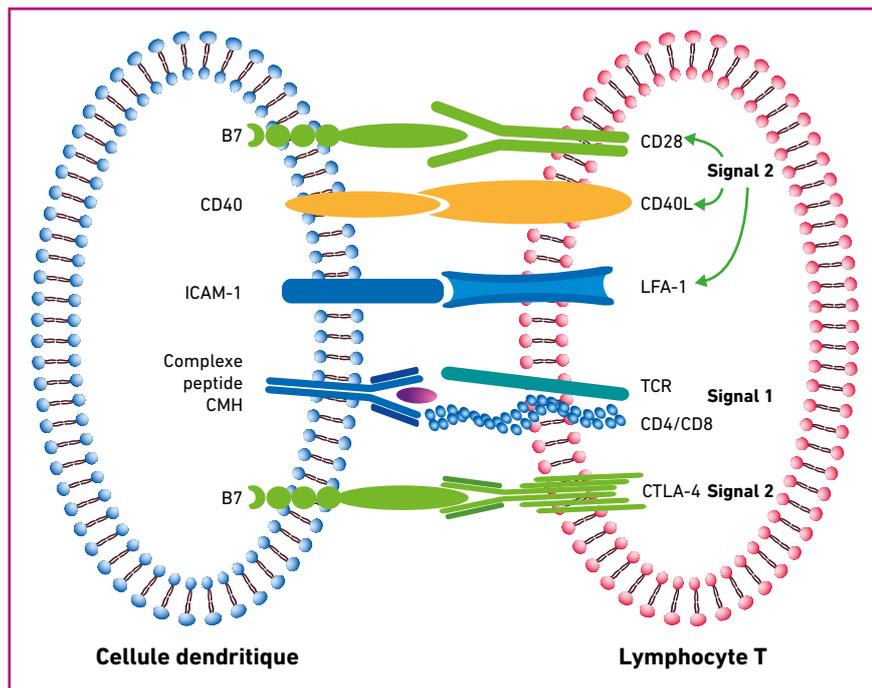


Fig. 2 : Synapse immunologique.

d'adhésion qui assurent la constitution d'une "synapse immunologique" entre les deux cellules (fig. 2). Par ailleurs, les cellules dendritiques résidentes des organes lymphoïdes primaires et secondaires (où elles se trouvent normalement à l'état immature) intègrent et présentent les antigènes du soi ou étrangers au sein même de ces organes lymphoïdes.

Les événements ultérieurs, et notamment la **polarisation de la réponse immune** vers un certain profil de réponse, vont dépendre de l'intégration par les CD de différents signaux captés en périphérie lors de leur maturation. Cette polarisation est déterminée par la sécrétion de

cytokines qui orienteront les lymphocytes T vers un profil de différenciation spécifique :

- réponse Th1 par différenciation des cellules T CD4+ naïves en cellules Th1 productrices d'IFN $\gamma$  en réponse à la sécrétion d'IL12 par les cellules dendritiques et impliquées dans la défense contre des pathogènes intracellulaires ;
- réponse Th2 avec production d'IL13, IL5 et IL10 mais également d'anticorps à activité effectrice, et qui apparaît en partie comme une réponse par défaut en l'absence de sécrétion de cytokines de la famille des IL12 (même si la production d'IL4 est également importante pour le développement d'une réponse de

ce type, notamment par des cellules de types NK/T) ;

- réponse Treg en réponse à la sécrétion d'IL10 et de TGF $\beta$  par la CD avec différenciation des lymphocytes T naïfs en T régulateurs spécifiques d'un antigène et ayant une activité inhibitrice vis-à-vis de la réponse à cet antigène. Ce type de réponse est essentiel dans le maintien de la tolérance immunitaire périphérique.

Il existe d'autres profils de différenciation des lymphocytes T (Th17, Th9...) également initiés par les cellules dendritiques mais qui sont encore mal caractérisés.

Les CD plasmacytoïdes sont des cellules circulantes, rondes et sans dendrites à l'état basal immature (on parle alors de précurseurs plasmacytoïdes) mais qui deviennent dendritiques après activation, notamment après stimulation par un antigène viral ; elles sont ensuite capables de présenter des antigènes et de produire de grandes quantités d'interférons de classe I qui activent directement les effecteurs de l'immunité innée.

Les cellules dendritiques sont donc situées à l'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative, et représentent un point pivot de la réponse immunitaire. En dehors des immunothérapies antitumorales inhibant les *checkpoints* immunologiques, des applications thérapeutiques liées à leur manipulation peuvent être entrevues puisqu'elles peuvent être tolérogènes lorsqu'elles activent des lymphocytes T régulateurs, notamment en (ré)induisant une tolérance aux antigènes du soi dans le cas des maladies auto-immunes.

DUPIXENT® :  
disponible en  
2 présentations



Pour vos patients, 1<sup>RE</sup> BIOTHÉRAPIE  
disponible dans le traitement de la  
DERMATITE ATOPIQUE MODÉRÉE à SÉVÈRE.

OBJECTIFS PARTAGÉS

BIEN-ÊTRE RETROUVÉ

DUPIXENT® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique. <sup>(1)</sup>  
Chez l'adolescent, DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention en cas d'échec aux traitements topiques. <sup>(2)</sup>

» DUPIXENT® est la première biothérapie qui inhibe les voies de signalisation de l'IL-4 et l'IL-13, deux cytokines majeures des pathologies inflammatoires de type 2. <sup>(1)</sup>

» Un profil de sécurité observé chez les adolescents similaire à celui observé chez les adultes atteints de dermatite atopique. <sup>(1)</sup>

Pour une information complète, se reporter au résumé des caractéristiques du produit DUPIXENT® disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou en flashant le QR code :



DUPIXENT® est un médicament d'exception, respecter la Fiche d'information thérapeutique.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne et en pédiatrie. Remboursement par la sécurité sociale à 65%. Agréé aux collectivités.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

IL : interleukine

1. Résumé des Caractéristiques du Produit DUPIXENT®.

2. HAS. Avis de la commission de la transparence DUPIXENT® – 11 mars 2020.

SANOFI GENZYME

Sanofi Genzyme et Regeneron s'engagent dans le programme de développement et de commercialisation de DUPIXENT®.

**DUPIXENT®**  
(dupilumab) Injectable  
200mg · 300mg