

# réalités

n° 303

*Thérapeutiques en* DERMATO-VÉNÉROLOGIE

## Le dossier : Oncodermatologie

Dermatoses éosinophiliques

Acnés difficiles

Actualités des recommandations des traitements systémiques  
du psoriasis modéré à sévère

Signes cutanés des hémopathies

Psoriasis et procréation

Infections bactériennes et à mycobactéries



# Une efficacité durable Sur la peau et au-delà<sup>(1)</sup>



**2 posologies** (200 et 400 mg) pour une **optimisation du traitement** en fonction de l'activité de la maladie<sup>(1)</sup>



**Des résultats cliniques maintenus à long terme**<sup>(1)</sup>

## PSORIASIS

### Une efficacité rapide

démontrée dès la 4<sup>e</sup> semaine vs placebo<sup>(1)</sup>

## RHUMATISME PSORIASIQUE

### Une efficacité démontrée

dans l'inhibition de l'évolution structurale et sur les manifestations articulaires et extra articulaires périphériques<sup>(1)</sup>



**151 000 patients traités dans le monde**<sup>(3)</sup>



**Un recul de plus de 10 ans**<sup>(2)</sup>

## Psoriasis en plaques<sup>(1)</sup>

CIMZIA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique. Indication remboursable<sup>(4)</sup> : psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte, défini par : un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ; et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

## Rhumatisme psoriasique<sup>(1)</sup>

CIMZIA®, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate. CIMZIA® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

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



Pour une information complète sur CIMZIA®, consultez les mentions obligatoires sur la base de données publique des médicaments :  
- en flashant ce QR Code  
- ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.  
Ces informations sont également disponibles sur le site internet d'UCB-France.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière.  
Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne.  
Remboursé Sécurité Sociale à 65 %. Agréé aux collectivités.

(1) RCP CIMZIA® - (2) AMM de CIMZIA® (Polyarthrite Rhumatoïde) obtenue le 1<sup>er</sup> octobre 2009 - (3) Rapport semestriel 2020. UCB, 2020, 35 - (4) Avis de la Commission de la Transparence CIMZIA® du 6 février 2019.  
Extension d'indication au psoriasis en plaques obtenue le 7 Juin 2018.

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



**Bienvenue aux 16<sup>es</sup> JIRD**



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



**Agir sur l'inflammation en surface  
et en profondeur : Cosentyx® (1)‡**

**OBJECTIFS CHEZ L'ADULTE (1-3) :**

**Blanchir  
LES LÉSIONS  
CUTANÉES**



**Préserver  
LES CAPACITÉS  
FONCTIONNELLES**



**Améliorer  
LA QUALITÉ  
DE VIE**



**Cosentyx® 300 mg  
disponible en une  
seule injection (1)**



**Stylo UnoReady®  
300 mg\***



**Seringue préremplie  
300 mg\***

**Cosentyx® est indiqué dans :**



• **Le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.** (1) Place dans la stratégie thérapeutique : Cosentyx® est à réserver au traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.†



• **Le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans qui nécessitent un traitement systémique.** (1) Place dans la stratégie thérapeutique : Traitement de deuxième intention dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.‡ Indication non remboursable et non agréée aux collectivités à la date d'avril 2021 (demande d'admission à l'étude).



• **Le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, seul ou en association avec le Methotrexate (MTX), lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate.** (1) Place dans la stratégie thérapeutique : La Commission de la Transparence ne peut préciser la place du Secukinumab par rapport aux anti-TNF dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique en première ligne de médicament biologique c'est-à-dire en cas d'échec des traitements de fond classiques non biologiques.\*\*



• **Le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.** (1) Place dans la stratégie thérapeutique : La Commission de la Transparence considère que la place du Secukinumab dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante se situe en deuxième intention, après échec des anti-TNF.‡



• **Le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation se traduisant par un taux élevé de protéine C-réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).** (1) Place dans la stratégie thérapeutique : La place du Secukinumab dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en 2<sup>ème</sup> intention, après échec des anti-TNF. Chez ces patients, les données disponibles ne permettent pas d'établir de hiérarchie entre le Secukinumab et l'Ixekizumab.‡ Indication non remboursable et non agréée aux collectivités à la date d'avril 2021 (demande d'admission à l'étude).

**Médicament d'exception : prescription dans le respect des termes de la FIT**

Liste 1. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie, en pédiatrie ou en médecine interne. Cosentyx® est destiné à être utilisé sous la conduite et sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Cosentyx® est indiqué. Médicament d'exception, remboursement sécurité sociale à 65 % et Agréé aux Collectivités selon la procédure des médicaments d'exception dans les indications psoriasis en plaques de l'adulte, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante. **Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).** Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx® qui est disponible sur la base de données publique du médicament à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

‡ Cosentyx® agit sur : les lésions cutanées du psoriasis en plaques et ses localisations spécifiques (atteinte unguéale, atteinte du cuir chevelu, atteinte palmo-plantaire) ; les atteintes articulaires liées au rhumatisme psoriasique actif (incluant les dactylites et les enthésites) et la progression des atteintes structurales associées au rhumatisme psoriasique ; la qualité de vie liée à la santé. (1) \* Présentation non disponible à la date d'avril 2021. † Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx® du 5 Octobre 2016. ‡ Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx® du 20 janvier 2021. \*\* Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx® du 22 Juin 2016. # Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx® SA du 22 Juin 2016. § Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx® SpAax-nr du 16 Septembre 2020. 1. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx®. 2. Amatore F, et al. Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(3):464-83. 3. Wendling D, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3):275-284.



## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

## RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

## DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

## SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

## RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

## MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

## PUBLICITÉ

D. Chargy  
C. Poussin (assistante)

## 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 : 3<sup>e</sup> trimestre 2021

## Sommaire

Septembre 2021

Cahier 1

n° 303

## LE DOSSIER

### Oncodermatologie

**9** Éditorial  
**Oncodermatologie :  
le paradigme d'une prise en charge  
partagée ville-hôpital**  
J.-M. Amici

**11** Prise en charge chirurgicale  
des CBC : biopsie préalable ou pas,  
marges cliniques ou marges  
histologiques, analyse du compte  
rendu histologique  
J.-M. Amici

**18** Prise en charge du carcinome  
basocellulaire localement avancé :  
quelles sont les stratégies  
possibles ?  
E. Desmedt, L. Mortier, M. Dubois

**24** Problématique du ganglion sentinelle  
dans le mélanome : controverse ou  
non pour la population des T1b ?  
Quand le faire ? Et que faire selon le  
résultat ?  
C. Dutriaux

**32** Traitement adjuvant du mélanome :  
immunothérapie ou thérapie ciblée ?  
F. Grange

**37** En pratique, on retiendra

## REVUES GÉNÉRALES

**38** Dermatoses éosinophiliques  
D. Staumont-Sallé

**48** Acnés difficiles  
F. Ballanger-Desolneux

**55** Recommandations des traitements  
systémiques du psoriasis modéré  
à sévère : impact sur les habitudes  
de prescription et actualités  
A. Villani

**60** Signes cutanés des hémopathies  
B. Soutou, S. Aractingi

**68** Psoriasis et procréation  
M. Kemula

## PEAU ET MÉDECINE LÉGALE

**73** Perte de chance très difficile  
à évaluer  
S. Kornfeld-Lecanu

## MICRONUTRITION ET MÉDECINE FONCTIONNELLE

**75** Savoir dépister une résistance  
à l'insuline  
Intérêt de l'index HOMA-IR  
S. Béchaux

## CONFRONTATION ANATOMOCLINIQUE

**80** Les infections bactériennes  
et à mycobactéries  
M.-D. Vignon-Pennamen

Un cahier 2 "SpeedDi  
Compte rendu de la soirée du 27 mai 2021"  
est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 79.

Image de couverture :  
©Kateryna Kon@shutterstock.com



**OBJECTIFS PARTAGÉS**

**BIEN-ÊTRE RETROUVÉ**



Pour vos patients adultes et adolescents (12-17 ans),  
**1<sup>RE</sup> BIOTHÉRAPIE** disponible  
dans le traitement de la  
**DERMATITE ATOPIQUE MODÉRÉE À SÉVÈRE**

Pour les enfants (6-11 ans),  
**1<sup>RE</sup> BIOTHÉRAPIE** disponible  
dans le traitement de la  
**DERMATITE ATOPIQUE SÉVÈRE**

DUPIXENT® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.

DUPIXENT® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique<sup>(1)</sup>.

Chez l'adulte : DUPIXENT® est un traitement de seconde intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine<sup>(2)</sup>.

Chez l'adolescent (12-17 ans) : DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention dans les formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques<sup>(3)</sup>.

Chez l'enfant (6-11 ans) : DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention à réserver aux formes sévères de dermatite atopique en échec d'un traitement topique dermocorticoïde<sup>(4)</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. Chez l'adulte et l'adolescent : remboursement par la sécurité sociale à 65%. Agréé aux collectivités. Chez l'enfant : non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 12/04/2021 (demande d'admission à l'étude).

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit DUPIXENT®.
2. HAS. Avis de la commission de la transparence de DUPIXENT® 11 juillet 2018.
3. HAS. Avis de la commission de la transparence de DUPIXENT® 11 mars 2020.
4. HAS. Avis de la commission de la transparence de DUPIXENT® 21 avril 2021.

## Le dossier – Oncodermatologie

### Éditorial

# Oncodermatologie : le paradigme d'une prise en charge partagée ville-hôpital



**J.-M. AMICI**

Service de Dermatologie, CHU de BORDEAUX ;  
Groupe chirurgical de la Société française de  
dermatologie.

L'incidence constamment croissante des cancers cutanés est devenue un enjeu majeur de santé publique. Les dermatologues sont en première ligne pour prendre en charge ces patients dans une concertation ville-hôpital. Les carcinomes globalement à risque modéré de récurrence locale sont majoritairement traités en ville, en externe sous anesthésie locale, en respectant les recommandations de bonne pratique et les considérations médico-économiques. Le CEDEF (Collège des enseignants en dermatologie de France) a mis en place en ce sens un enseignement dermato-chirurgical de base durant le DES (diplôme d'études spécialisées). Des formations plus avancées de DIU (diplôme interuniversitaire) de dermatologie chirurgicale et un DESC (diplôme d'études spécialisées complémentaires) d'oncologie permettent à nombre d'entre nous de se spécialiser dans la prise en charge des cancers cutanés.

Malgré un algorithme bien établi de la prise en charge des patients, quelques points nous semblent mériter des éclaircissements afin de limiter les controverses. Le traitement de première ligne du carcinome basocellulaire (CBC) est chirurgical et nombreux s'interrogent sur l'utilité d'une biopsie préalable, d'autres confondent les marges cliniques et les marges histologiques, enfin le résultat histologique est riche d'éléments à prendre en compte pour la conduite à tenir ultérieure. Les CBC plus complexes et avancés relèvent d'une stratégie thérapeutique discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire, en mettant en balance avantages et inconvénients d'une chirurgie lourde ou d'un traitement par inhibiteur de la voie Hedgehog.

Au-delà du choix, ces traitements ne sont pas en opposition mais complémentaires, faisant discuter l'ordre optimal de leur utilisation. Par ailleurs, la prise en charge du mélanome évolue avec un retour de l'intérêt de réaliser un ganglion sentinelle pour les mélanomes de Breslow > 1 mm ou de 0,8 mm ulcérés, modifiant récemment les recommandations antérieures. Nombreux sont ceux qui attendent des précisions sur sa réalisation pratique, sur le moment auquel le faire et par qui le réaliser. Enfin, le traitement du mélanome métastatique a été transformé par l'arrivée des traitements anti-BRAF et anti-PD1, et la stratégie de leur utilisation mérite des éclairages.

Ainsi, nous espérons apporter à nos collègues d'un bout à l'autre de la chaîne des soins oncodermatologiques ville-hôpital quelques réponses à ces sujets qui font parfois controverse.



# SKYRIZI® 150 mg

*Bientôt disponible*

## LIBÉREZ VOS PATIENTS

SKYRIZI® 150 mg solution injectable en **seringue pré-remplie** ou **stylo pré-rempli** est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

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

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

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

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

abbvie



Pour une information complète sur SKYRIZI®, consultez le site internet de l'EMA (European Medicines Agency) : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_fr.pdf) ou en flashant ce QR code.

**SKYRIZI® 150 mg non disponible, non remboursable et non agréé aux collectivités à ce jour (demande d'admission à l'étude).**

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

  
**Skyrizi®**  
(risankizumab)

## Le dossier – Oncodermatologie

# Prise en charge chirurgicale des CBC : biopsie préalable ou pas, marges cliniques ou marges histologiques, analyse du compte rendu histologique

**RÉSUMÉ :** Le traitement chirurgical du carcinome basocellulaire a pour premier objectif d'assurer une exérèse histologiquement complète. Celle-ci se définit par l'absence de contact microscopique de la tumeur avec les berges latérales et profondes de la tumeur excisée. Il n'existe pas en réalité de "marge histologique".

Les marges cliniques définies par les recommandations constituent une démarche probabiliste d'obtenir 96 à 98 % d'exérèse histologiquement complète. Elles s'appliquent au-delà des limites tumorales après une lecture carcinologique précise optimisée par la manœuvre clinique "appuyer-étirer". La dermoscopie est également contributive à un meilleur repérage préopératoire. La localisation en zone à haut risque est significativement associée à un sous-type histologique agressif quelle que soit la présentation clinique. La biopsie indispensable avant une réparation assure le diagnostic histologique positif de CBC mais n'est pas prédictive du sous-type histologique et ne vaut que pour l'endroit biopsié.



**J.-M. AMICI**

Service de Dermatologie, CHU de BORDEAUX ;  
Groupe chirurgical de la Société française de  
dermatologie.

Les carcinomes basocellulaires (CBC) constituent une pathologie de masse en constante augmentation. Leur incidence double tous les 10 ans, de façon proportionnelle au vieillissement de la population.

Le traitement de première ligne du CBC est chirurgical, basé sur des recommandations de bonne pratique [1, 2]. L'objectif premier de cette chirurgie est la radicalité carcinologique avec une exérèse histologiquement complète, tout en assurant la reconstruction optimale pour le meilleur résultat fonctionnel, cicatriciel et esthétique [3].

### Faut-il faire une biopsie préalable au traitement chirurgical ou pas ?

L'exérèse d'un CBC cliniquement typique, par une exérèse fusiforme et une

fermeture directe par simple rapprochement sur une localisation anatomique ne mettant pas en jeu un pronostic fonctionnel ou esthétique, peut s'effectuer d'emblée, sans biopsie préalable. Il s'agit alors d'une exérèse simple réalisant une "biopsie-exérèse". En revanche, si une chirurgie plus lourde ou une reconstruction est envisagée, en particulier sur le visage, la biopsie préalable reste indispensable car elle permet un diagnostic positif formel avec son intérêt médico-légal permettant d'éliminer une tumeur bénigne trompeuse.

La biopsie est donc plus utile pour sa valeur de diagnostic de certitude de malignité que pour son orientation pronostique. En effet, dans une étude rétrospective de 500 CBC comparant le résultat histologique de la biopsie et celui de la pièce opératoire d'exérèse, sa valeur prédictive positive (VPP) moyenne est de 69 % [4]. La biopsie ignore 11 % des



## Le dossier – Oncodermatologie

formes agressives car sa VPP diminue avec l'agressivité tumorale. Elle ne **précise pas le sous-type le plus souvent** et peut être la source de la réduction inappropriée des marges cliniques.

La biopsie **ne vaut que pour l'endroit biopsié**, expliquant en partie certains échecs de traitements alternatifs à la chirurgie indiqués à tort. En effet, dans une étude portant sur 243 CBC étudiant la concordance entre le résultat histologique de la biopsie et celui de la pièce opératoire, 74 % de tous les CBC primitifs étaient constitués de plus d'un sous-type histologique [5]. Enfin, en emportant la majeure partie d'une petite lésion, la biopsie complique le repérage des limites tumorales et la lecture carcinologique secondaire, constituant ainsi une erreur de site de reprise chirurgicale.

### Marges cliniques ou marges histologiques ?

Un contrôle exhaustif de la totalité des berges tumorales de la pièce tumorale excisée peut être obtenu par les techniques de chirurgie micrographique selon la technique de Mohs ou d'histologie 3D. Toutefois, ces techniques sont longues et difficiles à déployer. Elle sont réservées en France, pour des raisons médico-économiques, aux cas particuliers des CBC agressifs situés en zone à haut risque et aux CBC récidivés.

L'approche des recommandations de bonne pratique est **probabiliste**, basée sur la prise de **marges de sécurité cliniques** codifiées et établies donnant un pourcentage de chance très élevé – de l'ordre de 96 à 98 % – d'obtenir une **exérèse histologiquement complète**. Ces **marges cliniques** sont des zones de peau péri-tumorales, mesurées et dessinées au-delà des limites visibles de la tumeur, et qui seront excisées pour assurer l'exérèse complète de la tumeur et éviter les récidives. Elles doivent être consignées dans le compte rendu opératoire. Il n'existe pas à ce jour de marges histologiques.



Fig. 1 : Lecture carcinologique à la lampe loupe avec la manœuvre "appuyer-étirer".

La lecture carcinologique est donc **déterminante** pour repérer l'extension infraclinique de la tumeur, bien en délimiter les contours avant d'appliquer les marges de sécurité cliniques dont dépend le succès du traitement. Elle **repose sur l'examen visuel attentif et le toucher**. À l'aide d'un bon éclairage de la lésion, en utilisant une lampe loupe ou une lampe frontale et surtout en faisant varier les éclairages, on parvient à distinguer une zone d'extension infraclinique non visible spontanément [3].

Le toucher est indispensable et souvent contributif. En effet, la manœuvre

"appuyer-étirer", en étirant les téguments et en appuyant, met en évidence des plaques scléreuses invisibles spontanément à l'œil nu (**fig. 1**). Cela permet aussi d'évaluer l'induration, paramètre clinique significativement corrélé à la profondeur de la tumeur. Or, la capacité de récidive d'un carcinome dépend au moins autant, voire davantage, des limites profondes que latérales. En effet, les critères cliniques prédictifs de l'agressivité de la tumeur sont l'ulcération, l'induration, la fixité, les limites floues, les limites non visibles même après étirement [6]. L'induration clinique est significativement associée à une infiltration

# metvixia<sup>®</sup>

aminolévulinate de méthyle Crème 168 mg/g

**INDIQUÉ CHEZ LES ADULTES :** • Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. • Traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. • Traitement des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.

## A vos marques

appliquez...  
terminez !



Liste 1 • Tube : 2g • PPTTC : 179,01€ • Remb.Sec.Soc : 65% • Agréé collectivité  
Après ouverture, à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) maximum 28 jours

### Place de Metvixia dans la Stratégie Thérapeutique\* :

• Kératoses actiniques : traitement de première intention, en alternative à la cryothérapie, dans les lésions multiples, fines ou nonhyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. • Carcinomes basocellulaires superficiels non récidivants du tronc, des membres et du cou : traitement de seconde intention lorsque la chirurgie est impossible en cas de lésions étendues, multiples ou de localisation difficilement accessible à la chirurgie. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. • Carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés : traitement de seconde intention, lorsque la chirurgie est impossible en cas de lésions étendues, multiples ou de localisation difficilement accessible à la chirurgie, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.

Pour une information complète, consultez le RCP du produit sur la base de données publique du médicament :  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

\* Avis de la commission de transparence de l'HAS du 05/03/2014.

GALDERMA



## Le dossier – Oncodermatologie



Fig. 2 : Tracé des marges cliniques de sécurité.

histologique en profondeur de l'ordre de 69 % pour une atteinte de l'ensemble du derme et de l'hypoderme superficiel ( $p < 0,0001$ ), de 79 % pour une atteinte de l'hypoderme en totalité et 88 % pour le muscle ( $p < 0,0001$ ) [6].

En fait, les marges cliniques de sécurité n'ont de sens que si elle sont appliquées au-delà des limites réelles du CBC, soulignant l'importance de la qualité de la lecture carcinologique qui est décisive. La main gauche réalisant la manœuvre "appuyer-étirer", le tracé en pointillés à

la lampe loupe des contours précis de la tumeur est effectué en incluant toutes les zones douteuses. Un deuxième tracé est ensuite réalisé en appliquant les marges cliniques de sécurité (fig. 2).

Il faut prendre en compte la localisation du CBC, en particulier les zones à haut risque de récurrence du visage (oreilles, tempes, zones périoculaires, nez et lèvres) et les zones à risque intermédiaire (menton, joues, pommettes, front et cuir chevelu). Celles-ci sont en effet significativement associées à un sous-type histo-

logique agressif [6]. Dans cette cohorte prospective portant sur 2 274 CBC consécutifs, 40 % des CBC cliniquement superficiels ne le sont pas histologiquement et 16 % sont histologiquement agressifs. La localisation de vrais CBC superficiels au niveau du visage est donc rare. Cette notion doit conduire à intégrer qu'un CBC cliniquement identifié superficiel, confirmé par biopsie, qui récidive après un traitement médical en zone à haut risque, ne doit pas être considéré comme véritablement superficiel et doit être traité chirurgicalement.

La qualité de la lecture carcinologique est étroitement liée à l'expérience du praticien et peut être complétée par un examen dermoscopique contributif. Une étude a comparé, sur 112 CBC histologiquement confirmés, l'évaluation préopératoire des marges d'exérèse par examen clinique *versus* dermoscopie digitale et met en évidence une plus-value à la lecture carcinologique par dermoscopie. En effet, le taux d'exérèses histologiquement incomplètes est de 22 % après examen clinique *versus* 7 % dans le groupe évalué par dermoscopie [7].

La détermination des marges de sécurité est le propre de l'expertise du dermatologue. Le taux d'exérèses incomplètes est en effet 3,8 fois plus élevé si le chirurgien n'est pas spécialisé en dermatologie, simplement parce qu'il fait une moins bonne lecture tumorale [8]. Le risque d'exérèse incomplète est multiplié par 6 si le geste est fait par un médecin généraliste et par 2 s'il est réalisé par un plasticien comparé à un dermatologue [9].

### Comment interpréter le compte rendu histologique de la pièce opératoire ?

La question de savoir à quoi attribuer une absence de concordance entre la taille des marges cliniques prises au moment de l'exérèse et celles, histologiques, observées sur la pièce opératoire est essentielle et fréquente : est-ce dû à une

mauvaise évaluation des limites de la tumeur ? Était-ce une tumeur avec invasion infraclinique importante ? Doit-on procéder à une reprise chirurgicale élargie ? Mais cette discordance est aussi attendue car la peau est un matériau précontraint. Cette propriété biomécanique de la peau fait que la pièce opératoire subit immédiatement une rétraction spontanée qui diminue les marges de façon normale de 10 à 30 % juste après l'exérèse et avant toute fixation dans le formol [10, 11]. La rétraction est d'autant plus importante chez le sujet jeune, sur une peau non insolée, au niveau des membres et des extrémités.

C'est en prenant en compte ces éléments qu'il faut savoir lire et interpréter les comptes rendus histologiques de la pièce opératoire. Lorsque l'exérèse est histologiquement complète sans être au contact d'une berge latérale ou profonde, elle est complète et suffisante sans la nécessité d'une quelconque marge histologique. C'est lorsque une marge est au contact ou tangentielle, en particulier la limite profonde, que la discussion autour de l'indication d'une reprise chirurgicale se fonde en analysant la présence éventuelle de critères péjoratifs comme des embols vasculaires ou/et des engainements périnerveux multiples et importants [12, 13]. Ces cas doivent faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui émettra une conduite à tenir au cas par cas.

Il ne faut en aucun cas confondre la taille des marges cliniques, le plus souvent de l'ordre de 4 mm, et la distance histologique mesurée par l'anatomopathologiste entre la limite des berges latérales et profondes et le boyau tumoral, étiquetée "marge histologique". Une exérèse histologiquement complète est simplement définie par l'absence de tout contact latéral ou profond des berges avec la tumeur. Cette notion de "marge histologique" est à l'origine d'une confusion pour nombre de confrères. Il convient donc de respecter ces marges cliniques de 4 mm selon les recommandations car toute tentative de

réduction de celles-ci se solde par un taux de récurrence élevé [14].

### 1. Cas clinique n° 1 (fig. 3)

Un homme de 66 ans présente un CBC du canthus interne gauche dont l'exérèse chirurgicale est réalisée avec des marges cliniques de 4 mm, dessinées en préopératoire par la manœuvre "appuyer-étirer".

L'histologie confirme l'exérèse complète d'un carcinome trichoblastique avec 3 mm latéralement et 0,5 mm en profondeur. Une RCP est organisée et valide une surveillance simple, sans complément

thérapeutique, et le dossier est déclaré au réseau Caraderm.

### 2. Cas clinique n° 2 (fig. 4)

Un homme de 60 ans présente un volumineux CBC frontal droit évoluant depuis 3 ans. Après repérage attentif, une exérèse chirurgicale est réalisée avec 4 mm de marges latérales et jusqu'à la galéa en profondeur.

L'examen histologique met en évidence un CBC infiltrant avec une exérèse latérale complète (4 mm) et tangentielle (0 mm) en profondeur. La tumeur occupe toute la hauteur du prélèvement



Fig. 3 : CBC du canthus interne gauche.



Fig. 4 : CBC frontal droit.

## Le dossier – Oncodermatologie

et au contact en profondeur malgré une exérèse jusqu'à l'aponévrose galéa. Un neurotropisme important est noté. La RCP propose une reprise chirurgicale complétée d'une radiothérapie.

### Conclusion

La radicalité d'une exérèse d'un CBC dépend avant toute chose de la capacité du dermatologue à effectuer une lecture carcinologique performante permettant de parfaitement identifier les limites tumorales. En effet, les marges de sécurité cliniques n'ont de sens qu'après ce préalable. C'est pour cela que les dermatologues chirurgiens obtiennent les plus faibles taux de récurrence.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Carcinome basocellulaire. Recommandations pour la pratique clinique. *Ann Dermatol Venereol*, 2004;131:669-677.
2. KIM JY, KOZLOW JH, MITTAL B *et al*. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:540-559.
3. AMICI JM. Prise en charge chirurgicale du carcinome basocellulaire. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145 Suppl 5:VS12-VS29.
4. WOLBERINK EAW, PASCH MC, ZEILER M *et al*. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:985-989.
5. ROOZEBOOM MH, MOSTERD K, WINNENPENNINGKX VJL *et al*. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:894-898.
6. AMICI JM, DOUSSET L, BATTISTELLA M *et al*. Clinical factors predictive for histological aggressiveness of basal cell carcinoma: A prospective study of 2274 cases. *Ann Dermatol Venereol*, 2021;148:23-27.
7. CARDUCCI M, BOZZETTI M, DE MARCO G *et al*. Usefulness of margin detection by digital dermoscopy in the traditional surgical excision of basal cell carcinomas of the head and neck including infiltrative/morphea form type. *J Dermatol*, 2012;39:326-330.
8. BASSAS P, HILARI H, BODET D *et al*. Evaluation of surgical margins in Basal cell carcinoma by surgical specialty. *Actas Dermosifiliogr*, 2013;104:133-140.
9. RAMDAS K, VAN LEE C, BECK S *et al*. Differences in rate of complete excision of basal cell carcinoma by dermatologists, Plastic surgeon et general practitioners: a large cross-sectional study *Dermatology*, 2018;234:86-91.
10. KERNS MJ, DARST MA, OLSEN TG *et al*. Shrinkage of cutaneous specimens: formalin or other factors involved? *J Cutan Pathol*, 2008;35:1093-1096.
11. DAUENDORFFER JN, BASTUJI-GARINS, GUÉROS *et al*. Shrinkage of skin excision specimens: formalin fixation is not the culprit. *Br J Dermatol*, 2009;160:810-814.
12. DI STEFANI A, CHIMENTI S. Basal cell carcinoma: clinical and pathological features. *G Ital Dermatol Venereol*, 2015;150:385-391.
13. KIELY J R, PATEL AJK. A retrospective study of 694 Basal Cell Carcinoma excisions to quantify deep margin documentation and clearance compared to histological type and surgical margin. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2019;72:1805-1812.
14. KIMYAI-ASADI A, ALAM M, GOLDBERG LH *et al*. Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas *J Am Acad Dermatol*, 2005;53:464-468.

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

### Cosentyx: indication dans 5 pathologies

La biothérapie Cosentyx, qui couvrait jusqu'alors 4 indications, est désormais indiquée dans le psoriasis en plaques modéré à sévère de l'enfant à partir de 6 ans.

L'étude PEDIA 2 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Cosentyx à doses faibles (75 mg/150 mg) ou doses élevées (75 mg, 150 mg, 300 mg) jusqu'à 224 semaines chez 84 patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. Les co-critères principaux de l'étude étaient la proportion de patients atteignant à S12 une réponse PASI 75 et celle atteignant une réponse IGA 0/1. À doses faibles ou élevées, 92,9 % des patients ont obtenu une réponse PASI 75.

Le profil de tolérance est comparable à celui de l'adulte quelle que soit la dose prescrite avec une amélioration de la qualité de vie observée chez plus de 6 patients sur 10 à S24. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient : rhinopharyngite (14,3 %), acné (7,1 %), fièvre (7,1 %), leucopénie (4,8 %), neutropénie (4,8 %), diarrhée et infections des voies respiratoires hautes.

Disponible sur le marché depuis maintenant 5 ans, Cosentyx a permis de traiter plus de 500 000 patients dans le monde. Il propose désormais un nouveau conditionnement à 300 mg : une seringue préremplie ou un stylo "UnoReady" injectable de 2 mL tous deux à usage unique également. Les patients peuvent bénéficier désormais d'une seule et unique injection par mois.

J.N.

D'après un communiqué de presse du Laboratoire Novartis



# LE CHOIX DE L'EXPERTISE ET DE LA CONFIANCE



**AMGEVITA®**  
(adalimumab)

20 mg & 40 mg  
solution injectable  
en seringue préremplie  
40 mg solution injectable  
en stylo prérempli (SureClick®)

## PSORIASIS\*

AMGEVITA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.

### Place dans la stratégie thérapeutique :

Traitement de seconde intention chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère défini par :

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

## PSORIASIS EN PLAQUES DE L'ENFANT ET L'ADOLESCENT\*

AMGEVITA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.

### Place dans la stratégie thérapeutique :

Traitement de seconde intention dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par :

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

Les mentions légales d'AMGEVITA® sont accessibles sur la base de données publiques des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur le site de l'Agence Européenne des Médicaments (<http://www.ema.europa.eu/ema/>)

**Médicament d'exception - prescription dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique.**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Veuillez consulter le matériel éducatif AMGEVITA® avant toute prescription, et remettre aux patients les documents qui leur sont destinés. Ce matériel, qui s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques, contient des informations importantes concernant certains risques liés à l'utilisation d'AMGEVITA®.

\*Pour une information complète concernant les indications thérapeutiques, veuillez vous reporter au RCP en vigueur.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit AMGEVITA® ; 2. Avis de la Commission de la Transparence AMGEVITA® du 11/07/2018.

**AMGEN®**

## ■ Le dossier – Oncodermatologie

# Prise en charge du carcinome basocellulaire localement avancé : quelles sont les stratégies possibles ?

**RÉSUMÉ :** La prise en charge du carcinome basocellulaire localement avancé est complexe et nécessite un avis en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie cutanée. Les inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog (ISH) ont montré leur intérêt dans cette indication. Ceux-ci sont cependant fréquemment associés à un problème de tolérance et à un risque de récurrence à moyen ou long terme. Ce dernier risque peut probablement être minimisé par plusieurs stratégies en cours d'évaluation : chirurgie complémentaire, radiothérapie de clôture ou maintien d'un traitement par ISH à faible dose. Les anti-PD1, récemment étudiés dans cette indication, peuvent aussi être une option intéressante.



**E. DESMEDT, L. MORTIER, M. DUBOIS**  
Service de Dermatologie, Hôpital Claude Huriez,  
CHU de LILLE.

La prise en charge du carcinome basocellulaire localement avancé (CBCLa), non accessible à une chirurgie ou une radiothérapie, a été révolutionnée ces dernières années par l'utilisation des inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog (ISH). Ces molécules permettent en effet un bon contrôle de la maladie dans la majorité des cas. Cependant, la durée de traitement reste limitée en raison de leur toxicité et un certain nombre de malades en réponse récidivent à l'arrêt du traitement.

Une étude française portant sur 119 patients a pu montrer qu'après obtention d'une réponse complète, seulement 40 % (en excluant les patients atteints de syndrome de Gorlin) ne présentaient pas de récurrence à 3 ans [1]. Dans une autre étude portant sur la qualité de vie, une récurrence était observée chez 11 patients sur 35 avec CBCLa (31 %) qui étaient en réponse complète après arrêt du vismoglib avec un suivi de 6 mois [2].

Se pose alors la question de la meilleure stratégie pour maintenir la réponse : association à la chirurgie ? à la radiothé-

rapie ? traitement d'entretien allégé par ISH ? autres possibilités thérapeutiques médicales ?

Nous proposons dans cet article un état des lieux des traitements médicaux des CBCLa puis les perspectives d'association afin d'obtenir une réponse durable.

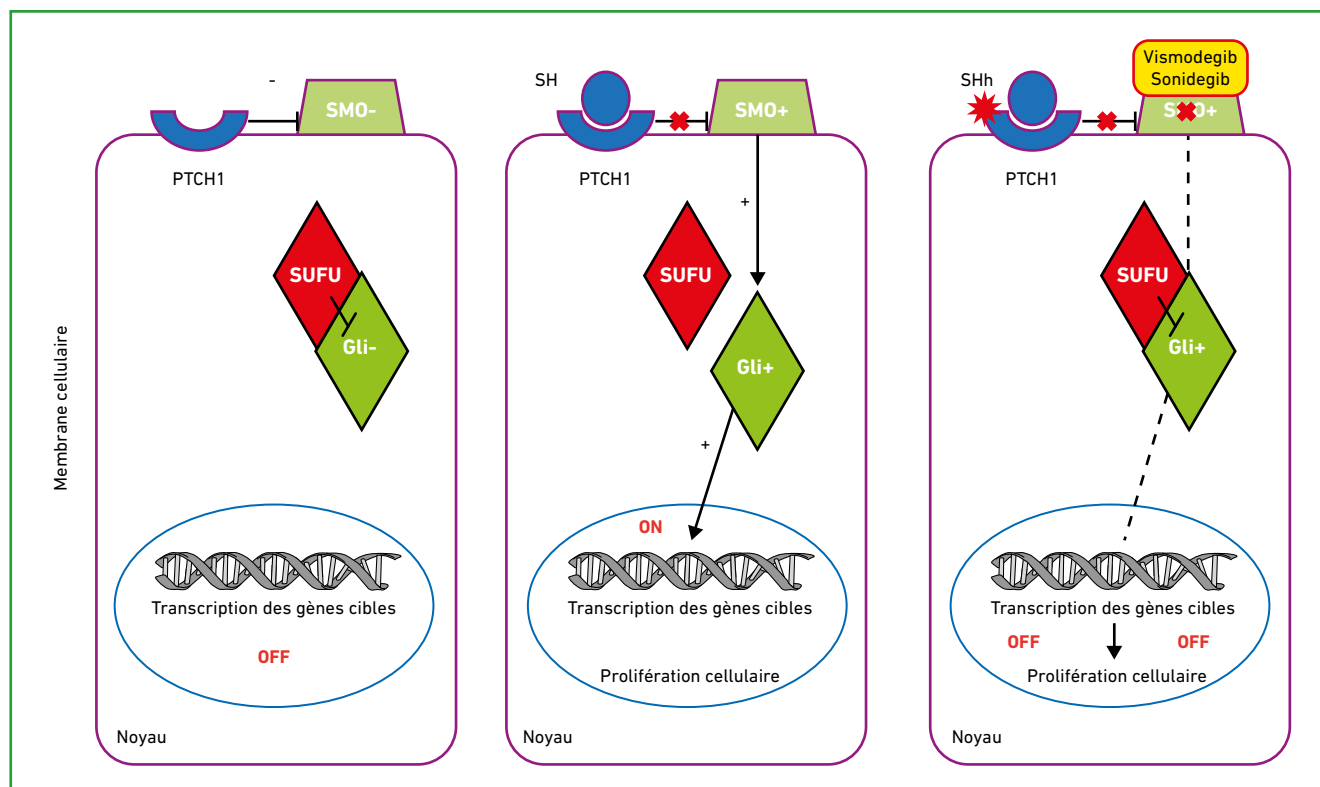
## ■ Traitements médicaux

### 1. Inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog

#### ● Physiopathologie

La voie Sonic Hedgehog (SH) joue un rôle important dans le développement embryonnaire et est normalement inactive chez l'adulte. La découverte de mutations de la voie SH dans le syndrome de Gorlin a permis d'identifier l'activation de cette voie comme responsable du développement des carcinomes basocellulaires (CBC) [3].

En l'absence de son ligand SH, le gène *PTCH1* maintient la protéine SMO inactive (**fig. 1**). Cependant, en cas de lésion



**Fig. 1 :** À gauche, la voie Sonic Hedgehog : en l'absence de ligand, *PTCH1* maintient SMO inactive. Au centre, la voie Sonic Hedgehog en cas de présence de ligand SH ou de mutation : SMO n'est plus inhibée et la voie de signalisation est alors activée. À droite, l'inhibition de SMO par les ISH permet d'inhiber la prolifération cellulaire.

SH-PTCH1, SMO n'est plus inhibée et permet l'activation du facteur de transcription GLI. Des anomalies de la voie SH ont été détectées dans plus de 90 % des CBC sporadiques [4].

#### ● Données d'efficacité

Ces dernières années, l'arrivée des inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog, le vismodegib et le sonidegib, a considérablement modifié la prise en charge des CBCla.

>>> L'essai ERIVANCE [5] a été la première étude de phase II à évaluer le vismodegib. Cet essai a inclus 71 patients suivis pour un CBCla. La durée médiane de traitement était de 12,7 mois. Le taux de réponse objective à 39 mois (diminution > 30 % de la taille tumorale) était de 60,3 % dans le CBCla, avec 31,7 % de réponses complètes. La durée médiane de réponse chez les sujets répondeurs était de 26,2 mois.

>>> Dans l'essai de phase III STEVIE [6], 1 215 patients ont été inclus, avec une durée médiane d'exposition au vismodegib de 8,6 mois. Les données d'efficacité étaient comparables, avec 68,5 % de réponses à 17,9 mois de suivi médian, dont 33,4 % de réponses complètes.

>>> L'essai BOLT [7] a évalué le sonidegib chez les patients atteints de CBCla, en comparant la dose de 200 mg/j à 800 mg/j. Les meilleurs taux de réponse étaient obtenus pour la posologie à 200 mg/j ; ils étaient de 47 % à 6 mois et de 56 % à 18 mois avec un taux de contrôle de la maladie supérieur à 90 % (incluant les patients en maladie stable, réponse partielle et réponse complète).

#### ● Tolérance des ISH

Dans les essais STEVIE et BOLT, les principaux effets indésirables étaient les crampes (respectivement 66 % et 54 %),

l'alopécie (62 % et 49 %), la dysgueusie (55 % et 44 %) et la perte de poids (41 % et 30,4 %). Dans les deux études, les patients ont interrompu le traitement à cause des effets indésirables dans environ 30 % des cas. L'exposition au vismodegib à long terme n'avait pas entraîné de modification de fréquence ou de gravité des effets indésirables.

Les ISH sont donc parfois mal tolérés et une vigilance accrue doit être portée chez les sujets âgés, car le risque de dénutrition est important. Les soins de support sont importants à mettre en place, notamment la kinésithérapie (étirements) afin de lutter contre les crampes ainsi que la surveillance régulière du poids avec soutien nutritionnel si besoin.

#### ● Différence vismodegib-sonidegib

Les principales différences entre le vismodegib et le sonidegib sont liées à la



## Le dossier – Oncodermatologie

pharmacocinétique, mais aucune étude n'a comparé ces deux molécules et il n'est pas prouvé que ces paramètres influent sur l'efficacité ou la tolérance au traitement. De plus, les essais ne sont pas comparables, car la réponse obtenue était évaluée différemment. Cependant, dans l'étude BOLT, une analyse avec ajustement selon les critères RECIST montrait une réponse augmentée sous sonidegib en comparaison au vismodegib (60,6 % vs 47,6 %).

Concernant la tolérance, il semble que le sonidegib soit mieux toléré que le vismodegib. Néanmoins, des études complémentaires, au mieux comparatives, sont nécessaires. Selon les avis d'experts, il n'y a pas de bénéfice à switcher ces deux molécules en cas d'intolérance ou de résistance [8].

### ● Récidive à l'arrêt et rechallenge

Le risque de récidence à l'arrêt est important et le risque de résistance aux ISH est présent, avec une réponse inconsistante au rechallenge. L'étude menée par Herms *et al.* [1] objective un taux global de survie sans récidence de 35,4 % à 3 ans, augmenté à 43,5 % dans le groupe CBCla unique. Plus de la moitié des patients présentent donc une récidence à l'arrêt du traitement. Le rechallenge permettait une nouvelle réponse dans 85 % des cas, dont 37 % de réponses complètes.

### 2. Immunothérapie

Après le mélanome et le carcinome épidermoïde, les anti-PD1 pourraient permettre un bon contrôle des CBCla ou CBC métastatiques (CBCm) avec un potentiel effet prolongé dans le temps. En effet, en raison des altérations UV induites, les CBC présentent une charge mutationnelle élevée avec une possible sensibilité à l'immunothérapie.

>>> Une étude publiée en 2019, portant sur 9 patients avec CBCla sous pembrolizumab seul, retrouvait un taux de réponse à 18 semaines de 44 % [9].

>>> À l'ESMO 2020, les résultats de l'étude EMPOWER 1620 ont été présentés. Il s'agissait d'étudier la réponse au traitement par cemiplimab de patients avec CBCm ou CBCla après échec ou intolérance des ISH. Sur 84 patients présentant un CBCla, une réponse objective était observée chez 31 % des malades et 41 % présentaient une maladie stable.

>>> Enfin, les premières données de l'étude AcSé Nivolumab sur le CBCla en échec d'un ISH réalisée dans le cadre du réseau Caraderm ont été présentées aux JDP 2020 : à 12 semaines, sur 27 patients évaluable, l'analyse du taux de réponse objective montrait une stabilité de la maladie chez 12 patients, une réponse partielle chez 4 patients et une réponse complète chez 1 patient, soit un contrôle de la maladie dans 62,9 % des cas (17 patients) et un taux de réponse de 19 % (5 patients).

Au total, l'utilisation des anti-PD1 dans le CBCla est prometteuse, avec une possible réponse prolongée, et peut représenter une alternative thérapeutique intéressante en cas d'échec, d'échappement ou d'intolérance aux ISH mais uniquement dans le cadre d'essais thérapeutiques actuellement.

### 3. Chimiothérapie

La chimiothérapie est parfois encore utilisée dans le cadre du CBCla en l'absence d'autre alternative thérapeutique bien qu'aucune étude n'ait prouvé son efficacité dans cette indication. L'utilisation des sels de platine est privilégiée, parfois en association avec une autre molécule comme le 5-FU ou le taxol.

### ■ Traitements complémentaires

Nous avons donc vu que les ISH permettaient une bonne réponse, néanmoins la mauvaise tolérance contraint souvent à arrêter le traitement. Même si les études mettent en évidence la présence de longs répondeurs, il existe de nombreuses réci-

dives à l'arrêt, avec un rechallenge pas toujours efficace ni bien toléré. Des traitements complémentaires ou séquentiels doivent donc être évalués.

### 1. Chirurgie

L'approche néoadjuvante des ISH avant chirurgie peut être une solution très intéressante pour rendre opérable un CBCla, réduire le geste opératoire, permettre un contrôle histologique à la fin du traitement par ISH et éviter la récidence.

>>> Une étude américaine publiée en 2014, portant sur 11 patients avec CBCla, mettait en évidence une diminution de taille de l'exérèse du CBC de 27 % en moyenne et n'avait d'intérêt que si le vismodegib était pris au moins 3 mois [10].

>>> Une étude de phase II française plus vaste (VISMONEO) évaluait la diminution du grade du geste chirurgical chez les patients atteints de CBCla après un traitement de 4 à 10 mois par vismodegib. Sur 55 patients inclus, 44 (80 %) ont présenté une diminution de grade du geste prévu sous vismodegib et 27 ont présenté une réponse complète (dont seulement 6 ont bénéficié d'une chirurgie complémentaire). Après un suivi de 3 ans, 16 patients sur les 44 suivis présentaient une récidence [11].

Ces résultats montrent dans la majorité des cas une diminution de la taille et du geste opératoire sous ISH et, si la chirurgie est réalisable, elle permet probablement de réduire de façon significative le risque de récidence.

### 2. Radiothérapie

Peu de données existent concernant les associations entre ISH et radiothérapie. Il a été montré que l'activation de la voie SH contribuait à la radiorésistance dans le cancer œsophagien [12] et que l'inhibition de la voie SH dans le cancer pulmonaire pouvait augmenter sa radiosensibilité [13]. Quelques cas de patients traités par radiothérapie et vis-

vous invitent à la retransmission  
**EN DIRECT** du symposium organisé  
dans le cadre des **16<sup>es</sup> JIRD**

Et si les localisations particulières  
dans le psoriasis étaient plus importantes  
pour vos patients qu'elles ne le laissent penser ?

Jeudi 14 octobre 2021  
de 12h45 à 14h00

Avec la participation des :  
Drs Nathalie Quiles (Marseille),  
Laure Mery-Bossard (Saint-Germain-en-Laye),  
Mathilde Kemula (Paris)

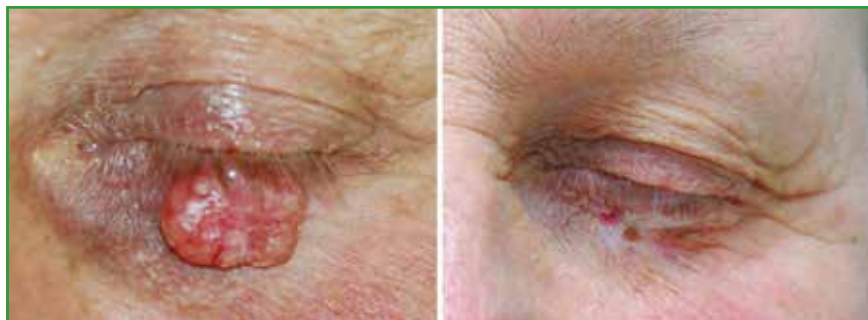
Discussion autour de cas cliniques



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

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

## Le dossier – Oncodermatologie



**Fig. 2 :** Patient traité par vismodegib puis radiothérapie de clôtüre. On note une hypopigmentation séquellaire mais il persiste une réponse complète à 6 ans de l'arrêt du vismodegib (© Service de dermatologie du CHU de Lille).

modegib concomitant ont été rapportés dans la littérature [14, 15]. Les cas rapportés proposent un traitement par vismodegib suivi d'une irradiation au moment de la "meilleure réponse obtenue" sous vismodegib, avec maintien du traitement quelques semaines au décours ou arrêt du traitement par vismodegib à la fin de la radiothérapie. La dose délivrée variait entre 55 et 70 Gy selon les publications. Bien que les durées de suivi soient relativement courtes (9 à 18 mois), les cas rapportés objectivaient une réponse complète prolongée à l'arrêt du traitement, sans augmentation de toxicité radio-induite. Un essai de phase II est en cours afin d'évaluer l'efficacité dans les CBCla cervico-céphaliques d'un traitement séquentiel par 3 mois de vismodegib suivi d'une irradiation au décours (NCT01835626) (**fig. 2**) [16].

### 3. Traitement par schémas allégés

En raison des problèmes de tolérance, de nombreuses publications présentent des schémas allégés avec les ISH.

L'essai MIKIE publié en 2017 étudiait l'efficacité et la tolérance de deux schémas intermittents avec pause de 8 semaines de vismodegib par cycle pour 227 patients avec CBC multiples. Le nombre moyen de CBC était réduit de 62 % dans le groupe A et 54 % dans le groupe B avec une tolérance correcte en faveur d'une bonne efficacité à long terme de ces schémas séquentiels dans la prise en charge des CBC [17].

En raison de ces résultats, certains auteurs proposent des schémas séquentiels avec pause de 8 semaines de vismodegib après 12 semaines de prise quotidienne [18].

D'autres schémas – 3 mois *on*/3 mois *off*, 1 semaine sur 2 à 4 semaines – sont rapportés dans de petites études rétrospectives mais avec des résultats intéressants. Une autre approche est la prise toutes les semaines mais en schéma allégé : 1 jour sur 2 comme ce qui est préconisé en cas de toxicité au sonidegib, 5 jours sur 7, ou 1 fois par semaine.

En conclusion, les schémas séquentiels ou une prise hebdomadaire peuvent être des alternatives intéressantes pour minimiser la toxicité.

### 4. Traitement d'entretien

Une étude récente italienne observationnelle rétrospective comparait le taux de récurrence entre deux groupes après réponse complète sous vismodegib : 27 patients bénéficiaient d'une prise hebdomadaire de vismodegib en entretien et 15 patients arrêtaient complètement le traitement. À 1 an, aucun patient n'avait récidivé dans le groupe traitement d'entretien et 4 patients sur 15 présentaient une récurrence dans le bras sans traitement [19].

D'autres études sont indispensables pour valider ces données et pouvoir proposer un schéma optimal mais l'option d'un

traitement d'entretien à plus faible dose paraît intéressante.

### Conclusion

Les ISH sont devenus le traitement de référence du CBCla mais ils ne peuvent le plus souvent pas être pris au long cours en raison de problèmes de tolérance. Plusieurs options peuvent alors être discutées selon la situation pour prévenir la récurrence, à adapter à la situation clinique : chirurgie complémentaire, radiothérapie de clôtüre ou poursuite d'un ISH en schéma allégé. En cas d'échec ou de résistance aux ISH, les anti-PD1 représentent un espoir thérapeutique.

### BIBLIOGRAPHIE

- HERMS F, LAMBERT J, GROB JJ *et al.* Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients. *J Clin Oncol*, 2019;37:3275-3282.
- VILLANI A, MEGNA M, FABBROCCINI G *et al.* Long-Term Efficacy of Vismodegib After its Withdrawal and Patients' Health-Related Quality of Life Using the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Dermatol Ther* (Heidelb), 2019; 9:719-724.
- DAHMANE N, LEE J, ROBINS P *et al.* Activation of the transcription factor Gli1 and the Sonic hedgehog signaling pathway in skin tumours. *Nature*, 1997;389:876-881.
- LACOUR JP. Carcinogenesis of basal cell carcinomas: genetics and molecular mechanisms. *Br J Dermatol*, 2002;146 Suppl 61:17-19.
- SEKULIC A, MIGDEN MR, BASSET-SEGUIN N *et al.* Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*, 2017;17:332.
- BASSET-SEGUIN N, HAUSCHILD A, KUNSTFELD R *et al.* Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer*, 2017;86:334-348.



7. DUMMER R, GUMINKSI A, GUTZMER R *et al.* Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. *Br J Dermatol*, 2020;182:1369-1378.
8. DUMMER R, ASCIERTO PA, BASSET-SEGUIN N *et al.* Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:1944-1956.
9. CHANG ALS, TRAN DC, CANNON JGD *et al.* Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:564-566.
10. ALLY MS, AASI S, WYSONG A *et al.* An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71:904-911.e1.
11. MORTIER L, BERTRAND N, BASSET-SEGUIN N *et al.* Vismodegib in neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: First results of a multicenter, open-label, phase 2 trial (VISMONEO study). *J Clin Oncol*, 2018;36(15\_suppl): 9509-9509.
12. SIMS-MOURTADA J, IZZO JG, APISARNTHANARAX S *et al.* Hedgehog: an attribute to tumor regrowth after chemoradiotherapy and a target to improve radiation response. *Clin Cancer Res*, 2006;12:6565-6572.
13. ZENG J, AZIZ K, CHETTIAR ST *et al.* Hedgehog pathway inhibition radiosensitizes non-small cell lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013;86: 143-149.
14. AMINI A, FREEMAN M, MELSTROM L *et al.* Pathologic complete response with radiation and vismodegib in a patient with advanced basal cell carcinoma: A case report. *Mol Clin Oncol*, 2021;14:46.
15. FRANCO AI, EASTWICK G, FARAH R *et al.* Upfront Radiotherapy with Concurrent and Adjuvant Vismodegib Is Effective and Well-Tolerated in a Patient with Advanced, Multifocal Basal Cell Carcinoma. *Case Rep Dermatol Med*, 2018;2018:2354146.
16. YOM S. A Phase II Study of Radiation Therapy and Vismodegib for Advanced Head/Neck Basal Cell Carcinoma. *clinicaltrials.gov*; 2020 Sep [cited 2021 Feb 21]. Report No.: NCT01835626. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01835626>
17. DRÉNO B, KUNSTFELD R, HAUSCHILD A *et al.* Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:404-412.
18. CHANU P, MUSIB L, WANG X *et al.* Vismodegib Efficacy in Advanced Basal Cell Carcinoma Maintained with 8-Week Dose Interruptions: A Model-Based Evaluation. *J Invest Dermatol*, 2021;141:930-933.
19. SCALVENZI M, CAPPELLO M, COSTA C *et al.* Low-Dose Vismodegib as Maintenance Therapy After Locally Advanced Basal Cell Carcinoma Complete Remission: High Efficacy with Minimal Toxicity. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2020;10: 465-468.

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

**NEW DISPOSITIF MÉDICAL**

**FLUXmedicare®**

**Solution PDT conçue pour le traitement des kératoses actiniques**

„FLUXMEDICARE® est le mélange de la PDT classique et de la PDT à la lumière du jour - avec tous les avantages, sans inconvénients..“

**Prof. Dr. Rolf-Markus Szeimies**  
| Klinikum Vest, Recklinghausen - Allemagne

En exclusivité chez Fritsch Médical

**FRITSCH Medical**  
La Dermatologie est notre spécialité

**contact@fritsch-medical.fr**

+33 3 88 91 47 70



Scannez ici pour plus de détails sur le produit



Le système FLUXMEDICARE® V2 est un dispositif médical de classe IIa fabriqué par MDB Texinov® conformément à la directive 93/42 CEE, dont l'évaluation de conformité a été réalisée par le British Institute for Standardization (BSI). CE 2797

[www.fluxmedicare.fr](http://www.fluxmedicare.fr)

Quasi indolore



Confort et mobilité



Facile à utiliser



Résultats équivalents à la C-PDT



## ■ Le dossier – Oncodermatologie

# Problématique du ganglion sentinelle dans le mélanome : controversé ou non pour la population des T1b ? Quand le faire ? Et que faire selon le résultat ?

**RÉSUMÉ :** La pratique du ganglion sentinelle (GS) est désormais un standard. Sa valeur est non seulement pronostique mais aussi thérapeutique par le traitement médical adjuvant qu'elle autorise au décours.

En dehors des situations ambiguës essentiellement représentées par les mélanomes de stade 1b, la biopsie du GS doit être proposée pour tout mélanome dont le Breslow est supérieur à 1 mm.

Dans l'idéal, le GS est réalisé dans le même temps que la reprise du primitif. En cas de micrométastase ganglionnaire, le curage immédiat n'est plus systématique. Le patient est éligible à un traitement adjuvant, le choix se portant sur une immunothérapie par anti-PD1 ou une bithérapie ciblée **BRAF-MEK** selon le statut mutationnel. Des essais thérapeutiques sont en cours pour déterminer l'intérêt de ces thérapies en stade plus précoce IIB-IIC.



**C. DUTRIAUX**

Service d'Oncodermatologie,  
Hôpital Saint-André, CHU de BORDEAUX.

**A**u cours des 15 dernières années, la biopsie du ganglion sentinelle (GS) dans le mélanome n'est jamais apparue comme un standard de prise en charge. Sa place est restée débattue. Au niveau national, dans les *Standard, Options et Recommandations* (SOR) de 2005, l'exérèse du ganglion sentinelle n'était pas recommandée de façon systématique (accord d'experts) [1]. Les auteurs validaient ainsi le rôle pronostique indépendant du statut du GS impactant négativement la survie sans récurrence en cas de micrométastase. Cependant, en l'absence de thérapeutique efficace concernant cette sous-population, la mise en œuvre de l'exérèse du GS n'était qu'une option pour les patients porteurs d'un mélanome supérieur à 1 mm d'épaisseur ou ulcéré, dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocoles d'évaluation (accord d'ex-

perts). Malgré les SOR, une étude spécifique réalisée en France à partir d'un questionnaire envoyé à 49 hôpitaux [2] montrait que 53 % des centres avaient inclus cette procédure dans leurs recommandations locales, mais elle confirmait aussi une grande hétérogénéité de prise en charge selon les structures.

### ■ Le ganglion sentinelle : désormais un standard

En 2006, l'essai multicentrique prospectif randomisé de Morton (étude MSLT1) faisait l'objet d'une publication intermédiaire dans le NEJM [3], comparant la pratique de la biopsie du GS *versus* observation dans le mélanome. La randomisation était stratifiée sur l'épaisseur tumorale en millimètres (1,20 à 1,79 *versus* 1,80 à 3,50) et la localisa-

tion du mélanome primitif (extrémités *versus* autres sites). L'objectif principal était d'étudier la survie globale dans les deux groupes. L'analyse finale était publiée dans le NEJM en février 2014 [4], la population étudiée portant sur 1 661 malades suivis 10 ans. Il n'y avait pas de différence en survie globale dans les deux groupes. La probabilité de survie à 10 ans était de 81,4 % + 1,5 dans le groupe GS et de 78,3 % + 2,0 dans le groupe observation pour les mélanomes d'épaisseur intermédiaire (HR = 0,84 ; IC95 % : 0,64-1,09). Cette absence de différence à 10 ans était également observée pour les mélanomes épais. Le résultat intermédiaire (confirmé ensuite en 2014) ne permettait donc pas de modifier l'attitude des experts lors de l'actualisation des recommandations en 2016.

Voici ce qui était retenu : la technique du GS permet une stratification précise des mélanomes. Il s'agit d'un marqueur pronostique indépendant fort. Cependant, cette procédure n'a pas démontré de bénéfice en survie globale. En conséquence, elle ne peut être considérée comme un standard. Dans les mélanomes de plus de 1 mm d'épaisseur, elle peut être proposée au malade en le prévenant de l'absence de bénéfice thérapeutique. Elle doit être réalisée dans un centre entraîné [5]. Par ailleurs, pour les malades chez lesquels la procédure était réalisée, en cas de GS positif, en l'absence de données bibliographiques en faveur de l'intérêt d'un curage ganglionnaire immédiat en cas de micrométastase, il n'était pas possible de déterminer une attitude argumentée selon les experts. Cela étant, en France, l'attitude était le plus souvent de proposer un curage ganglionnaire [5].

## ■ Place du curage ganglionnaire

L'avènement de l'adjuvant dès la phase micrométastatique ganglionnaire ainsi que les résultats de deux études randomisées contrôlées multicentriques (MSLT2 et DeCOG-SLT) ont profondé-

ment modifié la prise en charge initiale du mélanome.

>>> Dans la première étude MSLT2 publiée par Faries *et al.* [6] visant à comparer deux attitudes différentes suite à un ganglion sentinelle positif – curage ganglionnaire d'emblée (groupe D “dissection”) ou surveillance clinique et échographique (groupe O “observation”) – l'objectif principal était l'évaluation de la survie spécifique au mélanome. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la survie sans maladie et le taux de ganglions “non sentinelles” pathologiques. Il y avait près de 2000 patients randomisés avec un GS positif. Le taux de survie spécifique (lié au mélanome) à 3 ans était similaire dans les deux groupes ( $86 \pm 1,3$  % et  $86 \pm 1,2$  %, respectivement ;  $p = 0,42$ ). Le taux de survie sans maladie était un peu plus élevé dans le groupe D que dans le groupe O ( $68 \pm 1,7$  % et  $63 \pm 1,7$  %, respectivement ;  $p = 0,05$ ). On observait un meilleur contrôle de la maladie au niveau régional à 3 ans dans le groupe D ( $92 \pm 1,0$  % *versus*  $77 \pm 1,5$  % dans le groupe O ;  $p < 0,001$ ). Cette différence en termes de contrôle de la maladie s'explique par la présence de 11,5 % de ganglions “non sentinelles” pathologiques réséqués lors du curage dans le groupe D.

L'étude confirme la valeur pronostique de la présence de ganglion “non sentinelle”, représentant dans le groupe D un facteur indépendant important de risque de récurrence (HR : 1,78 ;  $p = 0,005$ ). Un lymphœdème était observé chez 24,1 % des patients dans le groupe D *versus* 6,3 % dans le groupe O. Notons que cette étude n'a pas permis d'identifier de groupe à risque plus élevé pour lequel le curage aurait un effet bénéfique sur la survie. En conclusion, le curage ganglionnaire d'emblée en cas de positivité du ganglion sentinelle permet d'améliorer le contrôle ganglionnaire local du mélanome mais n'a pas d'impact sur la survie spécifique.

>>> La seconde étude rapportait les résultats d'un essai réalisé en Allemagne

et publié par Leiter *et al.* [7]. Il s'agissait d'une étude multicentrique de phase III, randomisée. Les patients de 41 centres allemands présentant un mélanome du tronc, des bras ou des jambes avec ganglion sentinelle positif étaient inclus dans cette étude. Ils étaient randomisés dans le groupe dissection (groupe D) et bénéficiaient d'un curage ganglionnaire d'emblée, ou dans le groupe observation (groupe O) avec surveillance seule avec une stratification selon l'épaisseur et l'ulcération de la tumeur initiale, ainsi qu'un éventuel traitement adjuvant par interféron. L'objectif principal était l'évaluation de la survie sans métastase à distance, en intention de traiter.

Entre 2006 et 2014, 5 547 patients étaient évalués, dont 1 269 (23 %) avec un ganglion sentinelle positif. 483 patients étaient randomisés dans l'étude : 241 dans le groupe O (dont 233 analysés en intention de traiter) et 242 dans le groupe D (240 analysés). En raison des difficultés de recrutement, l'essai s'est arrêté prématurément en décembre 2014. 311 (66 %) patients (158 groupe O et 153 groupe D) présentaient une micrométastase  $\leq 1$  mm.

La survie sans métastase à distance était de 77 % dans le groupe O et 74,9 % dans le groupe D ( $p = 0,87$  ; HR = 1,03 [0,7-1,50]). Il n'existait pas de différence pour la survie globale (81,7 % groupe O et 81,2 % groupe D ;  $p = 0,87$  ; HR = 0,96 [0,67-1,38]) ni pour la survie sans récurrence (64,7 % groupe O et 66,8 % groupe D ;  $p = 0,75$  ; HR = 0,95 [0,72-1,25]) entre les deux groupes. Le taux de récurrence locale ganglionnaire était de 15 % dans le groupe O *versus* 8 % dans le groupe D. Les événements indésirables de grade 3 étaient retrouvés respectivement chez 6 % et 8 % des patients du groupe D, principalement lymphœdème, écoulement lymphatique, lymphocèle et infections.

Au total, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en termes de survie sans métastase à distance à 3 ans, ni



## Le dossier – Oncodermatologie

en termes de survie globale ou de survie sans récurrence. Néanmoins, la puissance de cette étude était limitée en raison de son arrêt prématuré par manque de recrutement et d'un faible taux de récurrence.

Ces deux essais présentent des résultats concordants, d'une part en survie spécifique [6], d'autre part en survie sans métastase à distance [7]. Le curage complémentaire en présence d'une micro-métastase du ganglion sentinelle n'est pas supérieur à l'observation.

Il est donc actuellement admis que le curage ganglionnaire ne doit plus être pratiqué de façon systématique après GS positif. Il peut être discuté au cas par cas au cours d'une RCP.

### Des thérapies adjuvantes spécifiques

Si la pratique du GS est désormais solidement ancrée en routine et réalisée de manière beaucoup plus homogène sur le territoire, c'est grâce à l'émergence de thérapies adjuvantes efficaces dont les AMM ont été octroyées en 2018.

Trois essais internationaux randomisés contrôlés, méthodologiquement robustes, ont ainsi permis d'asseoir des données d'efficacité et de tolérance très favorables pour trois molécules ou couples de molécules dans les mélanomes de stades III et/ou IV (AJCC 8<sup>e</sup> édition) entièrement réséqués :

- le nivolumab pour les mélanomes de stades IIIB, IIIC et IV ;
- le pembrolizumab pour les mélanomes de stades IIIA, IIIB et IIIC ;
- l'association dabrafénib + tramétinib pour les mélanomes mutés *BRAF V600* de stades IIIA, IIIB et IIIC.

L'analyse détaillée de ces études ne sera pas abordée dans cet article, mais celles-ci soulignent bien l'intérêt de s'enquérir du statut du GS puisqu'un certain nombre de patients bénéficiant soit des

anti-PD1, soit des thérapies ciblées, étaient porteurs de micrométastases ganglionnaires régionales.

Dans ce nouveau contexte thérapeutique adjuvant, plusieurs questions émergent :

- dans quelles conditions proposer le GS ? à quel sous-groupe de mélanome ?
- en pratique, quand le faire ? au moment de la reprise élargie, ou après ?
- que faire en fonction du résultat histologique obtenu ?

L'actualisation récente des recommandations françaises en 2018 [8] permet d'apporter des réponses précises et argumentées dans la majeure partie des cas. Cependant, il existe des situations plus complexes où la question de l'indication même du GS ou de la pertinence à traiter les cas de GS positif se pose.

Dans la plupart des pays européens, le seuil de 1 mm d'épaisseur selon Breslow représente un *cut-off* volontiers admis au-delà duquel on peut proposer la technique du GS, que ce soit de manière standard ou en option.

En France, le GS est recommandé pour les mélanomes de plus de 1 mm de Breslow sans ganglion (clinique ou radiologique) identifié (stade T2-T3-T4 AJCC 8<sup>e</sup> édition) (grade A), comme dans beaucoup d'autres pays.

Il n'y a en revanche pas d'indication à faire la recherche du GS dans les mélanomes de moins de 0,8 mm de Breslow non ulcérés (stade T1a AJCC 8<sup>e</sup> édition) (grade A).

À l'inverse, pour les mélanomes T1b (Breslow 0,8 à 1 mm, quel que soit le statut de l'ulcération, et mélanomes de moins de 0,8 mm ulcérés), le GS peut être proposé (grade B) dans les nouvelles recommandations nationales [8].

Pour résumer :

- grade A : preuve scientifique établie ;
- grade B : présomption scientifique.

### Faut-il proposer le GS aux mélanomes T1b dans la nouvelle classification AJCC 8<sup>e</sup> édition ?

Pour répondre à cette question, deux publications portant sur deux bases de données américaines peuvent nous aider à sélectionner les patients candidats, même si ces études présentent des biais inhérents au recueil rétrospectif d'un grand nombre de données anatomocliniques.

Au préalable, il faut rappeler que les stades T1a et T1b ont été redéfinis dans cette 8<sup>e</sup> édition de l'AJCC [9]. Ce nouveau *staging* élimine la prise en compte de l'index mitotique, ne s'appuyant que sur l'ulcération et l'épaisseur tumorale entre 0,8 mm et 1,0 mm pour définir les mélanomes T1b. Cette modification a été faite car ces deux seuls facteurs histologiques sont suffisants pour définir une cohorte de mélanomes fins associés à une moins bonne survie (sans que l'index mitotique présent dans la classification version 7 soit conservé). Cependant, même si cette sous-population de mélanomes fins est associée à une survie globale moins bonne, elle n'est pas nécessairement associée à un surrisque de positivité du ganglion sentinelle. Or, autant il est communément admis que la présence d'une ulcération tumorale, indépendamment du Breslow, est un critère suffisant justifiant la réalisation d'un GS [10], autant nous pouvons nous questionner sur cette pratique pour les mélanomes T1b non ulcérés.

L'étude d'Egger *et al.* [11] fait la démonstration de la nécessité d'intégrer d'autres facteurs dans la prise de décision pour ces mélanomes fins non ulcérés : l'âge et l'index mitotique notamment. En effet, ceux-ci permettraient d'identifier les patients chez lesquels il existe un risque < 5 % de GS positif. Pour un patient donné, si tel est le cas, il paraîtrait raisonnable d'éviter la procédure du GS, sans compter qu'il existe une morbidité associée à ce geste (même si celle-ci demeure faible avec environ 5 % à 10 % de complications) et un coût pour le payeur.

Amgen vous informe du symposium-table ronde organisé dans le cadre des **16<sup>es</sup> JIRD**

# Prise en charge du psoriasis au quotidien

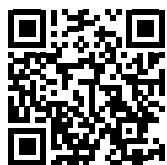
Vendredi  
15 octobre 2021  
de 12h45 à 14h00

## Symposium-table ronde

Dr Philippe Beaulieu (Pontoise), Dr Josiane Parier (Saint-Maur-des-Fossés et Centre Sabouraud, Paris), Dr Ziad Reguiäi (Polyclinique, Bezannes)

## Programme

- Améliorer la tolérance et l'observance – Dr Philippe Beaulieu (20 min)
- Identifier le vécu et les souffrances cachées des patients – Dr Josiane Parier (20 min)
- Le risque infectieux, qu'en est-il? – Dr Ziad Reguiäi (20 min)
- Session de questions/réponses – Tous (15 min)



Ce symposium sera également accessible en direct :  
<https://amgen.realites-dermatologiques.com>

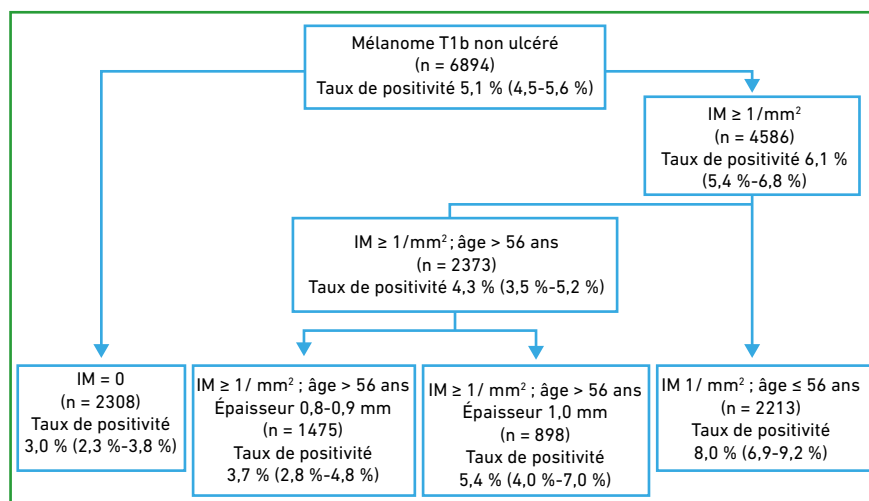
La retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

## Le dossier – Oncodermatologie

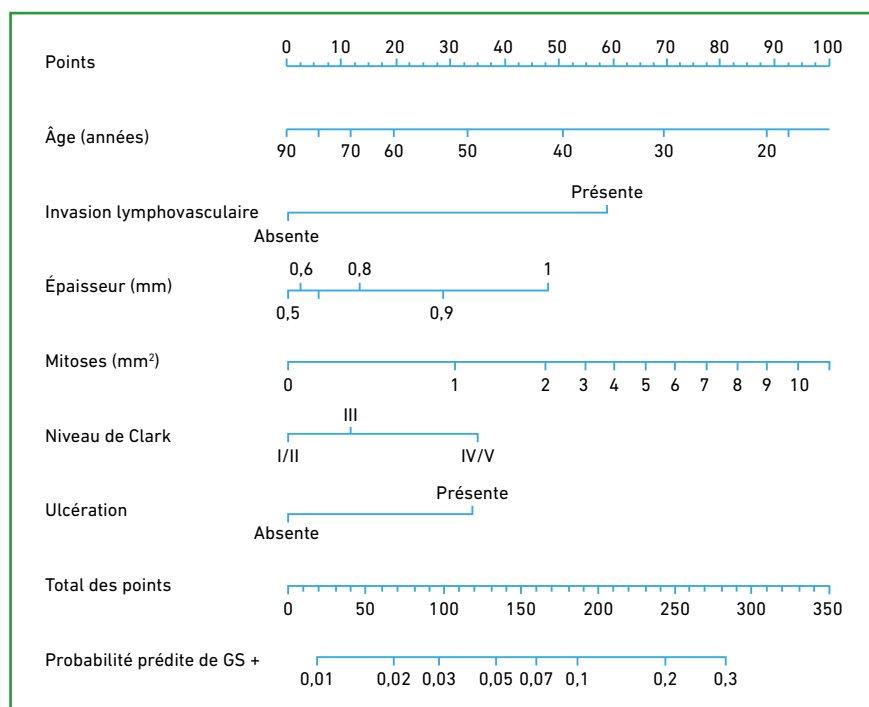
À partir de la *National Cancer Database 2015 Melanoma Public Use File*, tous les cas de mélanomes cutanés primitifs infiltrants candidats au GS étaient sélectionnés. Parmi ceux-ci, seuls les T1b non ulcérés (selon la 8<sup>e</sup> édition AJCC)

étaient étudiés (n = 6 894). Les facteurs clinicopathologiques associés à ceux qui présentaient une micrométastase ganglionnaire au GS *versus* ceux qui n'en présentaient pas étaient examinés. Le taux global de positivité du GS était

de 5,1 %. Les facteurs associés à une plus grande probabilité de GS positif étaient : le plus jeune âge, l'épaisseur plus élevée, le sexe féminin, la présence de mitoses et le niveau de Clark IV/V. Le modèle d'analyse "CART" (*Classification and Regression Tree*) utilisant trois facteurs (âge, épaisseur et index mitotique) permettaient d'identifier quatre cohortes avec des risques distincts de GS positif. Au total, il existait 55 % des patients au sein de cette database avec risque de GS < 5 % (*cut-off* choisi dans les recommandations de la NCCN en-deça duquel il n'est pas recommandé d'envisager le GS) [12]. L'arbre de régression est présenté en **figure 1** et pourrait aider les praticiens à la prise de décision d'une biopsie du GS si le taux de positivité attendu est > 5 %.



**Fig. 1 :** L'âge, l'index mitotique (IM) et l'épaisseur permettent d'identifier 4 sous-groupes de mélanomes non ulcérés T1b avec des risques distincts de métastases du ganglion sentinelle [11].



**Fig. 2 :** Nomogramme de prédiction de la probabilité d'un GS positif [13]. Le premier axe correspond aux points assignés pour chaque variable. Les axes 2 à 6 correspondent à chaque variable étudiée. L'axe 8 correspond au total des points assignés pour toutes les variables, et l'axe 9 prédit la probabilité d'un GS positif. L'utilisation pratique du nomogramme est renseignée dans l'article.

Plus simple et pragmatique, l'approche par obtention d'un nomogramme a été proposée par une autre équipe américaine ayant travaillé sur plus de 10 000 cas de mélanomes fins (Breslow compris entre 0,5 mm et 1 mm) issus de la *National Cancer Database* et soumis à la procédure du GS. Seulement 4 % des patients avaient un GS positif. L'étude confirme l'existence de plusieurs facteurs de risque indépendants communément retenus associés au statut du GS, comme l'âge, l'épaisseur, l'index mitotique, le niveau de Clark, l'ulcération et l'invasion vasculaire. Elle propose ensuite de scorer un ensemble de variables permettant une prédiction du risque de GS pour un individu donné en utilisant un axe horizontal de probabilité croissante (**fig. 2**). Les auteurs recommandent ainsi d'utiliser ce nomogramme pour faciliter la prise de décision médicale quant à la réalisation ou non de la procédure du GS [13].

**En pratique, quand le faire ?  
Au moment de la reprise  
élargie, après ?**

Une fois le diagnostic de mélanome posé par l'analyse de la première exérèse, une



reprise élargie est recommandée avec des marges adaptées au Breslow.

C'est lors de la reprise élargie que la procédure du GS doit être pratiquée. Le plus souvent, une lymphoscintigraphie est effectuée la veille de l'intervention chirurgicale. Cet examen consiste en l'injection intradermique d'un colloïde radiomarqué (Technetium99) en quatre points autour de la tumeur ou de la cicatrice d'exérèse du mélanome primitif. La détection du GS se fait alors à l'aide d'une sonde manuelle de détection gamma. Cette technique isotopique peut être couplée à une technique colorimétrique par l'injection préopératoire de bleu patenté, la combinaison de ces deux approches permettant de déceler le GS dans plus de 95 % des cas [14].

Les arguments en faveur de la réalisation conjointe de la reprise et de la biopsie du GS sont les suivants :

- épargner au patient un “troisième temps” chirurgical, avec une anesthésie générale supplémentaire et la morbidité éventuelle qui pourrait en découler ;
- optimiser les délais de prise en charge ;
- optimiser la probabilité de repérage du premier relais ganglionnaire. En effet, la procédure peut perdre en fiabilité si elle est pratiquée après de gros décollements des tissus cutanés lors de la reprise du primitif, impliquant une modification des réseaux lymphatiques loco-régionaux pouvant compromettre l'identification du GS.

La simplicité apparente de la biopsie du ganglion sentinelle pourrait laisser envisager une généralisation de sa pratique dans tout centre médical équipé d'une infrastructure appropriée. Il apparaît toutefois que seule une équipe multidisciplinaire (médecine nucléaire, chirurgie, dermatologie et/ou oncologie et pathologie) bien rodée, bien équipée et parfaitement coordonnée peut réaliser la détection des ganglions sentinelles dans une proportion de 95-98 % des cas [15]. Dans cette même publication, les auteurs estiment que la courbe d'apprentissage

doit comporter au moins 30 dissections pour atteindre ce taux de réussite.

Enfin, si la technique du GS est indiquée et qu'elle n'a pu être effectuée au moment de la reprise élargie, elle peut tout de même être préconisée, avec les limites déjà énoncées, après discussion collégiale et analyse du rapport bénéfice/risque.

### Que faire en fonction du résultat histologique obtenu ?

En cas de positivité du GS, on rappelle tout d'abord que le curage n'est plus systématique. Des traitements adjuvants sont actuellement indiqués dans le cadre d'une AMM (de la même façon que les patients présentant une atteinte macroganglionnaire clinique ou radiologique). Si le GS est négatif, il n'y a actuellement pas de traitement proposé de façon standard

mais des essais thérapeutiques sont en cours, évaluant notamment les anti-PD1 *versus* placebo, pour les mélanomes T3b, T4a et T4bN0. Les traitements adjuvants sont administrés pendant 1 an.

Dans les essais pivotaux, les populations à l'étude n'étaient cependant pas totalement superposables. Par exemple, seuls le pembrolizumab et la bithérapie ciblée ont été testés dans les stades IIIA (avec métastase > 1 mm), et seul le nivolumab a été validé pour les stades IV réséqués. Voici donc le paysage thérapeutique disponible en 2021 (**tableau I**).

Concernant l'indication en pratique d'un traitement adjuvant chez un patient donné, le prescripteur doit prendre en compte un ensemble de critères :

- des facteurs liés au patient : âge physiologique, comorbidités (autre néoplasie évolutive, maladie auto-immune pré-

|                     | Stades III                                                            | Stade IV après chirurgie radicale |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <i>BRAF</i> sauvage | Nivolumab ou pembrolizumab                                            | Nivolumab                         |
| <i>BRAF</i> muté    | Nivolumab ou pembrolizumab<br>Ou association dabrafénib et tramétinib | Nivolumab                         |

Tableau I : Paysage thérapeutique disponible en 2021.

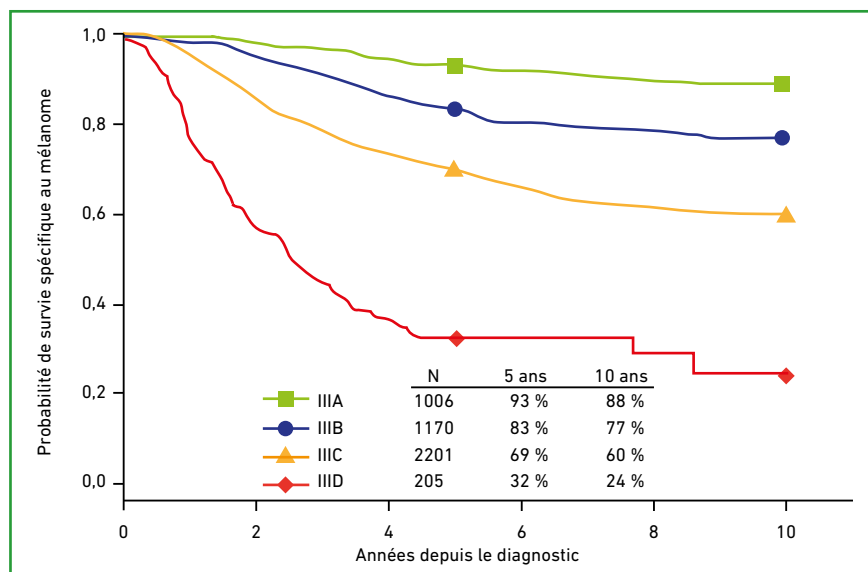


Fig. 3 : Courbes de survie spécifiques de Kaplan-Meier du mélanome en fonction du sous-groupe de stade III dans la 8e classification AJCC [15].

## Le dossier – Oncodermatologie

existante ou maladie chronique à risque de décompensation), volonté d'adhérer au projet de soin, étayage socio-familial, profession, etc. ;  
– des facteurs liés au cancer avec en particulier la probabilité inhérente de rechute et les taux de survie, corrélés au TNM et au stade.

À ce titre, il apparaît qu'un stade IIIA (mélanomes T1b ou T2a et N1a ou N2a) est associé à des chiffres de survie globalement favorables : survie à 5 ans et à 10 ans respectivement de 93 % et 88 %. Ces paramètres de survie sont d'ailleurs plus favorables que ceux observés pour les stades IIC (survie à 5 ans et à 10 ans respectivement de 82 % et 75 %). La survie diminue graduellement pour les stades IIIB, IIIC et devient pour les stades IIID équivalente à celle des stades IV. L'hétérogénéité des courbes de survie en stade III est illustrée par la **figure 3** issue de la nouvelle classification pronostique américaine (AJCC 8<sup>e</sup> édition) [15].

### Est-il pertinent de proposer un traitement systémique durant 1 an à un patient porteur d'un mélanome de stade IIIA ?

Aucune réponse univoque ne peut prévaloir. Comme toujours en médecine, et plus encore en adjuvant, c'est l'analyse argumentée du ratio bénéfice/risque d'un traitement dans la situation singulière du patient qui devra être au centre de la décision.

D'autres problématiques, que nous n'aborderons pas dans cet article, font encore l'objet de controverses et enrichissent le débat : faut-il préférer les BRAF-MEK inhibiteurs aux anti-PD1

chez les mutés *BRAF*? Ne peut-on pas restreindre la durée d'exposition au traitement? Peut-on tolérer certains effets secondaires parfois non réversibles chez des patients sans maladie visible? Ces questionnements tout à fait licites risquent de surcroît d'être complétés par d'autres, à l'heure où émergent des doublons néoadjuvants au profil de toxicité moins favorable, mais d'une efficacité encore plus remarquable.

### BIBLIOGRAPHIE

1. NEGRIER S, SAIAG P, GUILLOT B *et al.* Recommandations pour la pratique clinique : Standards, options et recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané. *Ann Dermatol Venereol*, 2005;132:sup2.
2. LOURARI S, PAUL C, GOURAUD PA *et al.* Sentinel lymph node biopsy for melanoma is becoming a consensus: a national survey of French centres involved in melanoma care in 2008. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:1230-1235.
3. MORTON DL, THOMPSON JF, COCHRAN AJ *et al.* Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2014;370:599-609.
4. MORTON DL, THOMPSON JF, COCHRAN AJ *et al.* Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2014;370:599-609.
5. GUILLOT B, DALAC S, DENIS MG *et al.* Update to the recommendations for management of melanoma stages I to III. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:629-652.
6. FARIES MB, THOMPSON JF, COCHRAN AJ *et al.* Completion Dissection or Observation for Sentinel Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*, 2017;376:2211-2222.
7. LEITER U, STADLER R, MAUCH C *et al.* German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016;17:757-767.
8. GUILLOT B, DUPUY A, PRACHT M *et al.* Actualisation des données concernant le mélanome stade III : nouvelles recommandations du groupe français de cancérologie cutanée. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2019;146:204-214.
9. GERSHENWALD JE, SCOLYER RA, HESS KR *et al.* Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*, 2017;67:472-492.
10. WONG SL, FARIES MB, KENNEDY EB *et al.* Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Ann Surg Oncol*, 2018;25:356-377.
11. EGGER ME, STEVENSON M, BHUTIANI N *et al.* Should Sentinel Lymph Node Biopsy Be Performed for All T1b Melanomas in the New 8th Edition American Joint Committee on Cancer Staging System? *J Am Coll Surg*, 2019;228:466-472.
12. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma. In version 2. 2018 Edition.
13. FRIEDMAN C, LYON M, TORPHY RJ *et al.* A nomogram to predict node positivity in patients with thin melanomas helps inform shared patient decision making. *J Surg Oncol*, 2019;120:1276-1283.
14. Exérèse du ganglion sentinelle, [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) (site de l'INCa)
15. MORTON DL, THOMPSON JF, ESSNER R *et al.* Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma : A multicenter trial. Multicenter selective lymphadenectomy trial group. *Ann Surg*, 1999;230:453-465.

Le Dr Dutriaux est investigateur d'essais cliniques, orateur et/ou a un rôle d'expertise médicale pour BMS, MSD, Pierre Fabre, Novartis, Amgen.

vous invitent à la retransmission **EN DIRECT** du symposium  
organisé dans le cadre des **16<sup>es</sup> JIRD**

**Vendredi 15 octobre 2021**  
**de 12 h 45 à 14 h 00**

## De la ville à l'hôpital : évolution du parcours de soins dans la dermatite atopique à l'ère des nouveaux systémiques

**Avec la participation des :**

Drs Anne-Sophie Darrigade (Bordeaux), Dominique Lons-Danic (Paris), Stéphanie Mallet (Marseille)

**Discussion autour de cas cliniques**



Cette retransmission sera accessible sur le site :  
**<https://lillyda.realites-dermatologiques.com>**

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

Pour votre information, à la suite du décret n°2013-414 du 21 mai 2013 et conformément à l'article 2 de la Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement sanitaire du médicament et des produits de santé, chaque laboratoire pharmaceutique a dorénavant pour obligation de rendre public a posteriori ce type d'invitation et notamment son objet, date, le montant, la nature des avantages pris en charge et bénéficiaires. Lilly France traite vos données personnelles en raison d'un intérêt légitime de Lilly à communiquer avec vous par exemple au sujet de nos produits, nos services, des recherches scientifiques ou des opportunités de formations. Nous pouvons également utiliser ces données pour respecter nos obligations légales et réglementaires ainsi que pour des finalités de sécurité. Pour exercer vos droits Informatique et Libertés et pour toutes informations sur ce traitement de données, contactez notre délégué à la protection des données par e-mail à [privacy@lilly.com](mailto:privacy@lilly.com). Pour en savoir plus sur la gestion de vos données personnelles et vos droits, rendez-vous sur le site : [www.lillyprivacy.com/fr/fr/hcp](http://www.lillyprivacy.com/fr/fr/hcp).

## ■ Le dossier – Oncodermatologie

# Traitement adjuvant du mélanome : immunothérapie ou thérapie ciblée ?

**RÉSUMÉ :** Les immunothérapies anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab) et la thérapie ciblée (dabrafénib + tramétinib) se sont imposées comme des traitements adjuvants efficaces du mélanome, avec des *hazard ratios* de survie sans récurrence proches de 0,5 comparés à un placebo ou de 0,7 comparés à l'ipilimumab, avec des reculs actualisés de 3 à 5 ans.

La durée du traitement est de 1 an. Le nivolumab est seul indiqué au stade IV après résection complète, tandis que le nivolumab ou le pembrolizumab sont indiqués au stade III quels que soient le statut *BRAF* du mélanome et le degré d'atteinte ganglionnaire (macrométastase ou micrométastase du ganglion sentinelle).

Au stade III avec mutation V600 de *BRAF*, le choix est possible entre une immunothérapie anti-PD1 et l'association dabrafénib + tramétinib. Cette option doit être discutée au cas par cas avec le patient et tenir compte de ses antécédents et comorbidités, de ses choix personnels, du mode d'administration et du profil de tolérance des traitements.



**F. GRANGE**  
Service de Dermatologie,  
Centre hospitalier de VALENCE.

Trois décennies d'essais thérapeutiques n'ont pas permis à l'interféron de s'imposer comme un traitement adjuvant de choix chez les patients opérés d'un mélanome à haut risque. En 2010, une méta-analyse de 14 études ayant impliqué 8122 patients a montré un *hazard ratio* à 0,82 (IC95 % : 0,77-0,87) pour la survie sans récurrence et à 0,89 (IC95 % : 0,83-0,96) pour la survie globale [1]. La balance bénéfice/effets secondaires a limité les prescriptions. Des analyses récentes ont suggéré que le bénéfice de l'interféron pourrait être restreint aux mélanomes ulcérés [2]. Aujourd'hui, l'émergence des nouveaux traitements adjuvants pourrait limiter les indications de l'interféron aux mélanomes ulcérés, dans des contextes socio-économiques ne permettant pas l'accès à des thérapies malheureusement trop coûteuses.

Les années 2016-2018 ont été marquées par des résultats beaucoup plus prometteurs concernant l'efficacité en situation

adjuvante des traitements de nouvelle génération ayant auparavant révolutionné la prise en charge du mélanome métastatique. Une méta-analyse récente des 5 grandes études évaluant des thérapies ciblées ou des immunothérapies a ainsi montré un *hazard ratio* de survie sans récurrence à 0,57 (IC95 % : 0,45-0,71), soit beaucoup plus favorable que pour l'interféron [3]. L'accès à ces traitements a sensiblement modifié la prise en charge du mélanome à haut risque dans tous les pays où ces médicaments sont accessibles.

### ■ Les études de phase III

Cinq grandes études de phase III ont évalué l'efficacité de thérapies ciblées ou d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire en situation adjuvante après résection complète de métastases ganglionnaires régionales (stade III) ou à distance (stade IV) [4-8]. Ces études ont fait l'objet, entre 2016 et 2018, de



publications princeps évaluant la survie sans récurrence avec un recul relativement limité [6-8] et, plus récemment (2019-2020), d'analyses à plus long terme de la survie sans récurrence, parfois complétées par la survie sans métastases à distance ou la survie globale [9-13].

Les principales caractéristiques de ces études et leurs résultats sont synthétisés dans le **tableau I**, de même que les AMM qui en ont découlé. Celles-ci autorisent en France la prescription et font l'objet d'une prise en charge financière :

- l'association dabrafénib + tramétinib est indiquée dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteurs d'une mutation *BRAF V600*, après résection complète ;
- le nivolumab est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou d'une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète ;
- le pembrolizumab est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète.

L'accès à ces traitements a contribué à développer largement l'analyse du ganglion sentinelle pour les mélanomes d'indice de Breslow > 1 mm chez les patients jugés susceptibles de recevoir un traitement adjuvant en cas de ganglion sentinelle positif (stade III).

Il est important de noter que le stade et la charge tumorale minimale pour l'inclusion dans l'un au moins des essais ayant conduit à une AMM était le stade IIIA avec micrométastases du ganglion sentinelle > 1 mm. Les patients ayant une micrométastase < 1 mm sont donc éligibles selon l'AMM sans que ce groupe à très faible charge tumorale ganglionnaire ait été évalué dans les essais. La discussion sur les bénéfices et les risques chez ces patients à faible risque évolutif est donc particulièrement importante.

### ■ Choix d'un traitement adjuvant

Ce choix dépend du stade du mélanome, de son statut *BRAF*, des éventuelles comorbidités du patient et de ses préférences.

## 1. Stade IV

Après résection complète de métastases à distance, seul le nivolumab a été évalué dans une étude de phase III [7, 11] et est actuellement indiqué à la dose de 240 mg toutes les 2 semaines en administration intraveineuse de 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines en administration intraveineuse de 60 minutes, pendant 1 an.

Une étude de phase II très récente comparant l'association ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg (4 perfusions), puis nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines, au nivolumab en monothérapie et à un double placebo, chez des patients mis en rémission complète d'un mélanome de stade IV par la chirurgie ou la radiothérapie, a montré en comparaison au placebo un *hazard ratio* de survie sans récurrence de 0,23 pour l'association ipilimumab + nivolumab ( $p < 0,0001$ ) et de 0,56 pour le nivolumab en monothérapie ( $p = 0,011$ ) [14]. Cette association, qui semble prometteuse chez ces patients à très haut risque, n'est actuellement pas disponible en traitement adjuvant.

| Étude                                  | Bras de traitement        | Inclusion/<br>stade du<br>mélanome  | Survie sans récurrence |                     | Hazard<br>ratio<br>(IC) et <i>p</i> | Survie sans<br>métastases<br>à distance |      | Hazard<br>ratio<br>(IC)<br>et <i>p</i> | Survie<br>globale |      | Hazard<br>Ratio<br>(IC) et <i>p</i> | AMM<br>(en adjuvant<br>après<br>résection<br>complète)             |
|----------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|------|----------------------------------------|-------------------|------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                        |                           |                                     | Recul<br>(ans)         | %                   |                                     | Recul<br>(ans)                          | %    |                                        | Recul<br>(an)     | %    |                                     |                                                                    |
| BRIM8<br>n = 498                       | Vémurafénib               | C 1 :<br>IIC-III B<br>C 2 :<br>IIIC | 2                      | C 1<br>72,3         | NS                                  |                                         |      |                                        |                   |      |                                     |                                                                    |
|                                        | Placebo                   |                                     |                        | C 2<br>46,3<br>56,5 |                                     |                                         |      |                                        |                   |      |                                     |                                                                    |
| COMBI-AD<br>n = 870                    | Dabrafénib+<br>tramétinib | III A > 1 mm<br>III B/C             | 5                      | 52 %                | 0,51<br>(0,42-0,61)                 | 5                                       | 65   | 0,55<br>(0,44-0,70)                    |                   |      |                                     | Stade III<br>avec mutation<br><i>BRAF V600</i>                     |
|                                        | Double placebo            |                                     |                        | 36 %                |                                     |                                         | 54   |                                        |                   |      |                                     |                                                                    |
| EORTC<br>18071<br>n = 951              | Ipilimumab<br>10 mg /kg   | IIIA > 1 mm<br>III B/C              | 7                      | 39,2                | 0,75<br>(0,63-0,88)<br>< 0,001      | 7                                       | 44,5 | 0,76<br>(0,64-0,90)<br>0,002           | 7                 | 60   | 0,73<br>(0,60-0,89)<br>0,002        | -                                                                  |
|                                        | Placebo                   |                                     |                        | 30,9                |                                     |                                         | 38,9 |                                        |                   | 51,3 |                                     |                                                                    |
| CheckMate<br>238<br>n = 906            | Nivolumab<br>3 mg/ kg     | III B/C<br>IV                       | 4                      | 51,7                | 0,71<br>(0,60-0,86)<br>0,0003       | 4                                       | 59   | 0,79<br>(0,63-0,99)<br>0,045           | 4                 | 77,9 | 0,87<br>[0,66-1,14]<br>0,31         | Nivolumab :<br>stade III<br>ganglionnaire<br>ou IV<br>métastatique |
|                                        | Ipilimumab<br>10 mg /kg   |                                     |                        | 41,2                |                                     |                                         | 53   |                                        |                   | 76,6 |                                     |                                                                    |
| EORTC 1325/<br>Keynote 054<br>n = 1019 | Pembrolizumab<br>200 mg   | IIIA > 1 mm<br>III B/C              | 3                      | 63,7                | 0,56<br>(0,47-0,68)<br>< 0,001      | 3,5                                     | 65,3 | 0,60<br>(0,49-0,73)<br>< 0,0001        |                   |      |                                     | Stade III<br>ganglionnaire                                         |
|                                        | Placebo                   |                                     |                        | 44,1                |                                     |                                         | 49,4 |                                        |                   |      |                                     |                                                                    |

**Tableau I :** Études de phase III de traitements adjuvants du mélanome de stades III et IV et indications retenues en France. C : cohorte.

## Le dossier – Oncodermatologie

### 2. Stade III, mélanome BRAF sauvage

Le nivolumab est indiqué selon les mêmes modalités qu'au stade IV.

Le pembrolizumab est également indiqué, à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines ou de 400 mg toutes les 6 semaines, administré en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant 1 an [8, 10].

### 3. Stade III, mélanome avec mutation V600 de BRAF

Le nivolumab ou le pembrolizumab sont indiqués selon les mêmes modalités que précédemment.

L'association dabrafénib + tramétinib est également indiquée [6]. La dose recommandée est de 150 mg (soit 2 gélules à 75 mg) matin et soir pour le dabrafénib et 2 mg (soit 1 comprimé) 1 fois par jour pour le tramétinib. Le traitement doit être pris à distance des repas. La dose peut être adaptée en fonction de la tolérance. La durée du traitement est de 1 an.

Cette situation de "mélanome de stade III muté *BRAF*" permet donc de discuter avec le patient de deux types de traitement adjuvant, identiques dans leur durée mais très différents dans leur mécanisme d'action, leur mode d'administration et leurs effets secondaires potentiels. En l'absence d'étude comparative directe, il n'existe pas de critère de choix univoque et plusieurs paramètres doivent être pris en compte [15].

L'efficacité est bien sûr essentielle. Le **tableau I** détaille les *hazard ratios* de survie sans récurrence des différentes études de phase III. Ceux-ci sont comparables avec les deux types de traitement, sachant que le nivolumab a été comparé à l'ipilimumab, lui-même efficace, et non à un placebo.

L'expérience en situation métastatique suggérait une efficacité potentiellement plus durable des immunothérapies [13]

et, à l'opposé, un risque de récurrence après l'arrêt plus important avec les thérapies ciblées. Toutefois, l'étude COMBI-AD, dont le recul est le plus important, montre que le bénéfice du traitement de 1 an par dabrafénib + tramétinib se prolonge à 5 ans, avec un taux de survie sans récurrence de 52 % dans le bras traitement contre 36 % dans le bras placebo. [12]. Il existe également un bénéfice significatif maintenu à 5 ans concernant le taux de survie sans métastase à distance (65 % *versus* 54 %) [12]. Le pembrolizumab et le nivolumab, comparés respectivement à un placebo (mélanomes de stade III) et à l'ipilimumab (stades III et IV), ont montré une amélioration du taux de survie sans récurrence (63,7 % contre 44,1 % à 3 ans, et 51,7 % contre 41,2 % à 4 ans, respectivement), ainsi qu'une amélioration du taux de survie sans métastases à distance [10, 11, 13]. L'ipilimumab est le seul traitement à ce jour à avoir montré une amélioration significative de la survie globale (**tableau I**) [4, 9]. En raison de la dose utilisée (10 mg/kg), de l'importance de la toxicité avec survenue de 5 décès (1,1 %) consécutifs à des effets secondaires immuno-induits dans le bras ipilimumab, ce médicament n'a pas été approuvé en Europe en traitement adjuvant du mélanome.

Le profil de tolérance des immunothérapies anti-PD1 et de la thérapie ciblée est différent. Dans les grandes études d'enregistrement, les effets secondaires de grade 3 ou 4 étaient plus fréquents avec l'association dabrafénib + tramétinib (41 %) qu'avec le nivolumab (14,4 %) ou le pembrolizumab (14,7 %) [6-8]. L'effet secondaire le plus fréquent avec l'association dabrafénib + tramétinib était la fièvre, présente chez 63 % des patients, mais de grade 3 ou 4 chez seulement 5 % [6]. Il n'y avait pas avec la thérapie ciblée d'effets secondaires irréversibles [6, 15]. En revanche, les immunothérapies étaient susceptibles d'entraîner chez une très faible proportion de patients des effets secondaires irréversibles (tels que diabète de type 1, hypophysite ou insuffisance surrén-

lienne) ou potentiellement graves (tels que des myocardites), chacun de ces effets secondaires étant rapporté avec une fréquence de 0 à 1,5 % (hypophysite) au maximum [7, 8, 15]. Il n'y a pas eu dans ces études de décès lié au traitement dans les bras correspondant aux AMM obtenues, alors que 2 décès (0,4 %) sont survenus dans le bras ipilimumab de l'étude CheckMate 238 [7].

Dans une méta-analyse de 112 essais thérapeutiques évaluant des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire en cancérologie, le plus souvent en situation métastatique, des effets secondaires létaux sont survenus chez 0,34 % des patients traités par anti-PD1 [16]. Les myocardites, quoique exceptionnelles, sont l'effet secondaire mettant le plus souvent en jeu le pronostic vital, suivies par les toxicités hématologiques et neurologiques. La connaissance et le diagnostic précoce de ces complications exceptionnelles semblent essentiels pour en améliorer le pronostic. Cet enjeu paraît particulièrement important en situation adjuvante où les patients sont indemnes de maladie évolutive et où nombre d'entre eux n'auraient pas eu de récurrence en l'absence de traitement.

En dehors des données d'efficacité et de tolérance, des facteurs liés au patient – qu'il s'agisse de ses antécédents et comorbidités, de son mode de vie ou de ses préférences – sont importants à prendre en compte pour le choix d'un traitement adjuvant :

- la discussion du rapport bénéfice/risque est particulièrement importante au stade IIIA, en particulier pour des métastases ganglionnaires sentinelles < 1 mm qui relèvent de l'AMM mais qui n'ont pas été évaluées ;
- des antécédents de maladie auto-immune ou de traitements immunosuppresseurs (greffés d'organe) pourront faire préférer la thérapie ciblée ;
- à l'inverse, des antécédents cardiologiques ou ophtalmologiques pourront orienter vers l'immunothérapie ;

## réalités thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



DOSSIERS ARTICLES MÉDICO-LÉGAL DERMATOSCOPIE MICRO-NUTRITION REVUE DE PRESSE CAS CLINIQUE IMAGING COMPROUVEZ



### ONCODERMATOLOGIE

**Editorial - Oncodermatologie: le paradigme d'une prise en charge partagée ville-hôpital**

L'incidence constamment croissante des cancers cutanés est devenue un enjeu majeur de santé publique. Les dermatologues sont en première ligne pour prendre en charge ces patients dans une concertation ville-hôpital. Les carcinomes généralement à risque modéré de récurrence locale sont majoritairement traités en ville, en externe sous anesthésie locale, en respectant les recommandations de bonne pratique et les considérations médico-économiques. La CEDEF (Collège des enseignants en dermatologie de France) a mis en place en sa sein un enseignement dermato-chirurgical de base durant le DES (diplôme d'études spécialisées). Des formations plus avancées de DES (diplôme interuniversitaire) de dermatologie chirurgicale et du DES (diplôme d'études spécialisées complémentaires) d'oncologie permettent à nombre d'entre nous de se spécialiser dans la prise en charge des cancers cutanés.



### REVUES GÉNÉRALES

**Patients "corticophobes": quelles réponses rationnelles peuvent donner les dermatologues?**

Expliquer ne suffit pas. Il faut aussi démonstrer des schémas anciens pour pouvoir en accepter de nouveaux. Il faut calmer un peu pour avoir envie de se faire du bien. L'alliance thérapeutique est une rencontre entre l'émotionnel et le rationnel. La corticophobie est l'un des obstacles à cette rencontre. La meilleure réponse est l'écoute, l'éducation, la persuasion en consultation individuelle et à ne pas réserver uniquement aux programmes hospitaliers.



### REVUES GÉNÉRALES

**Actualités sur la maladie de Still de l'adulte**

La maladie de Still de l'adulte (MSA) décrite initialement par Hyalmarck en 1971, est une pathologie systémique inflammatoire rare atteignant l'adulte jeune avec une prédominance féminine. Bien que son origine soit encore mal connue, sa physiopathologie implique une réaction du système immunitaire liée avec un état central des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et IL-18).



### REVUES GÉNÉRALES

**Actualités dans les dermatoses tropicales**

Parmi les 17 maladies dites tropicales négligées considérées par l'OMS, 5 d'entre elles ont une présentation cutanée prédominante. Malgré un effort et des avancées considérables, ces maladies restent des fléaux mondiaux. Depuis des décennies, seuls deux moyens thérapeutiques peuvent être considérés comme des avancées thérapeutiques significatives pour la leishmaniose cutanée: la miltefosine et la...



## Le dossier – Oncodermatologie

– en fonction de leur mode de vie, de leur contexte personnel et familial, de leur travail ou de leurs déplacements professionnels, certains patients préféreront la prise quotidienne d'un traitement oral, tandis que d'autres exprimeront une préférence pour des perfusions toutes les 4 ou 6 semaines ;

– l'immunothérapie sera préférée chez les patients peu observants ou ayant des difficultés à gérer des prises médicamenteuses quotidiennes à horaires précis, à jeun.

Dans tous les cas, la décision doit être personnalisée et précédée d'une information claire et adaptée aux interrogations et à la demande du patient.

Des questions et données importantes, encore mal élucidées ou préliminaires, seront susceptibles, dans un avenir proche, d'orienter les choix thérapeutiques en situation adjuvante :

– la capacité éventuelle d'une immunothérapie à limiter la survenue de métastases cérébrales [17] ;  
– l'apport de la chirurgie ou surtout de la radiothérapie en cas de récurrence limitée/locorégionale sous traitement adjuvant ;  
– l'efficacité des traitements de rattrapage en cas de rechute selon que celle-ci survient sous traitement, peu de temps après son arrêt ou à distance ;  
– la valeur pronostique possiblement favorable de la survenue d'effets secondaires immuno-induits [18] et/ou de leur sévérité.

L'évaluation en cours des traitements néoadjuvants dans les stades III avancés et des traitements adjuvants à des stades plus précoces (IIB-IIC, voire IIA), ainsi que l'identification de marqueurs prédictifs d'un bénéfice clinique permettant une sélection des patients (essentielle aux stades précoces) modifieront probablement de façon importante la prise en charge du mélanome dans les années à venir.

### BIBLIOGRAPHIE

1. MOCELLIN S, PASQUALI S, ROSSI CR *et al.* Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2010;102:493-501.
2. EGGERMONT AMM, RUTKOWSKI P, DUTRIEUX C *et al.* Adjuvant therapy with pegylated interferon-alfa2b vs observation in stage II B/C patients with ulcerated primary: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18081 randomised trial. *Eur J Cancer*, 2020;133:94-103.
3. CHRISTOFYLLAKIS K, PFÖHLER C, BEWARDER M *et al.* Adjuvant Therapy of High-Risk (Stages IIC-IV) Malignant Melanoma in the Post Interferon-Alpha Era: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*, 2020;10:637161.
4. EGGERMONT AMM, CHIARION-SILENI V, GROB JJ *et al.* Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*, 2016; 375:1845-1855.
5. MAIO M, LEWIS K, DEMIDOV L *et al.* Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:510-520.
6. LONG GV, HAUSCHILD A, SANTINAMI M *et al.* Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*, 2017;377:1813-1823.
7. 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.
8. 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.
9. EGGERMONT AMM, CHIARION-SILENI V, GROB JJ *et al.* Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer*, 2019;119:1-10.
10. EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M *et al.* Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol*, 2020;38:3925-3936.
11. ASCIERTO PA, DEL VECCHIO M, MANDALA M *et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020;21: 1465-1477.
12. DUMMER R, HAUSCHILD A, SANTINAMI M *et al.* Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*, 2020;383: 1139-1148.
13. EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M *et al.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021;22:643-654.
14. ZIMMER L, LIVINGSTONE E, HASSEL JC *et al.* Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2020;395:1558-1568.
15. FUNCK-BRENTANO E, MALISSEN N, ROGER A *et al.* Which adjuvant treatment for patients with BRAFV600-mutant cutaneous melanoma? *Ann Dermatol Venereol*, 2021; S0151-9638(21)00008-9.
16. WANG DY, SALEM JE, COHEN JV *et al.* Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2018;4:1721-1728.
17. MARCAILLOU M, LINDER C, CHALTIEL L *et al.* PD-1 inhibitors might limit the development of brain metastases in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res*, 2020;30:580-589.
18. EGGERMONT AMM, KICINSKI M, BLANK CU *et al.* Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2020;6:519-527.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: membre de boards et investigateur d'essais thérapeutiques pour Roche, BMS, Novartis et MSD.



## ■ Le dossier – Oncodermatologie

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### **Prise en charge chirurgicale des CBC : biopsie préalable ou pas, marges cliniques ou marges histologiques, analyse du compte rendu histologique**

- **La biopsie** ne vaut que pour l'endroit biopsié ; elle n'est pas prédictive du sous-type et elle est indispensable au visage avant une réparation.
- **Les marges cliniques** s'appliquent au-delà des limites tumorales après une lecture carcinologique précise ; elles obtiennent 96 à 98 % d'exérèse histologiquement complète. Une exérèse sans contact microscopique avec une berge tumorale est complète. Il n'existe pas de "marge histologique".

#### **Prise en charge du carcinome basocellulaire localement avancé : quelles sont les stratégies possibles ?**

- Les inhibiteurs de la voie Sonic Hedgehog sont efficaces dans le traitement des CBCla mais fréquemment responsables d'effets indésirables.
- La récurrence à l'arrêt du traitement est fréquente et des traitements complémentaires par chirurgie ou radiothérapie méritent d'être évalués afin de limiter ce risque.
- Les essais avec les anti-PD1 dans cette indication sont prometteurs.
- La prise en charge chirurgicale des CBCla peut être facilitée par la prise néoadjuvante d'ISH.

#### **Problématique du ganglion sentinelle dans le mélanome : controverse ou non pour la population des T1b ? Quand le faire ? Et que faire selon le résultat ?**

- La pratique du GS est un standard. Sa valeur est non seulement pronostique, mais aussi thérapeutique.
- La biopsie du GS doit être proposée pour tout mélanome dont le Breslow est > 1 mm.
- En cas de micrométastase ganglionnaire, le curage immédiat n'est plus systématique.
- Le GS est un passage obligé dans l'optique de l'adjuvant.

#### **Traitement adjuvant du mélanome : immunothérapie ou thérapie ciblée ?**

- Les patients ayant une micrométastase du ganglion sentinelle de moins de 1 mm sont éligibles à un traitement adjuvant mais représentent une population à plus faible risque évolutif.
- La décision d'un traitement adjuvant (rapport bénéfice/risque) comme son choix lorsqu'il est possible (mutation de *BRAF*) doivent être discutés au cas par cas avec le patient.
- Des antécédents de maladie auto-immune, un traitement immunosuppresseur (greffés d'organe notamment) limitent les indications de l'immunothérapie.
- Les effets secondaires sont plus fréquents avec les thérapies ciblées mais réversibles à l'arrêt.

## I Revues générales

# Dermatoses éosinophiliques

**RÉSUMÉ :** La présence d'une éosinophilie sanguine et/ou tissulaire est une situation souvent rencontrée par le dermatologue. Il est important de distinguer les dermatoses fréquemment associées à une augmentation des éosinophiles dans le sang et/ou la peau, qui peut aider à leur diagnostic, des dermatoses dites éosinophiliques qui n'appartiennent à aucun autre cadre nosologique et dans lesquelles l'éosinophile semble être au cœur de la physiopathologie.

Les dermatoses éosinophiliques constituent un spectre continu avec de nombreuses formes de passage entre des entités bénignes – mais parfois difficiles à traiter – comme la folliculite pustuleuse à éosinophiles et le syndrome de Wells, et des tableaux pouvant mettre en jeu le pronostic vital par l'atteinte d'autres organes : les syndromes hyperéosinophiliques.

Bien que rares, les syndromes hyperéosinophiliques doivent être connus du dermatologue compte tenu de la fréquence de l'atteinte dermatologique, de son caractère souvent inaugural et de la nécessité de rechercher systématiquement une atteinte cardiaque quand ce diagnostic est évoqué.



### D. STAUMONT-SALLÉ

Service de Dermatologie, Hôpital Claude Huriez, CHU de LILLE ;  
U1286 Inserm, INFINITE (Institute for Translational Research in Inflammation), Université de LILLE ;  
CEREO (Centre de référence national des syndromes hyperéosinophiliques).



Centre de Référence  
des Syndromes hyperéosinophiliques

### ■ Rappels sur l'éosinophile

Les éosinophiles ne constituent que 2 à 10 % des leucocytes circulants et leur séjour sanguin est très court. Ils ont en effet de grandes capacités de migration dans les tissus et, à l'état physiologique, on les observe essentiellement dans les muqueuses où ils jouent un rôle essentiel dans la défense immunitaire, notamment antiparasitaire et antitumorale. Il est cependant maintenant bien établi que les éosinophiles attirés dans les tissus comme la peau participent en situation pathologique à la réaction inflammatoire, à sa pérennisation et à son amplification par la production de nombreuses substances détaillées dans la **figure 1** [1].

L'appartenance de ces maladies au spectre des dermatoses éosinophiliques peut être discutée, par exemple pour la fasciite de Shulman, mais l'inconstance des éosinophiles dans le sang et/ou les tissus et le manque d'arguments fondamentaux en faveur du rôle directement pathogène des éosinophiles dans ces affections sont des arguments contre leur intégration dans le groupe des dermatoses éosinophiliques à proprement parler (**tableau I**). Quelle que soit la pathologie, il est nécessaire en cas d'hyperéosinophilie majeure et/ou prolongée de vérifier l'absence d'infiltration d'un autre organe que la peau, notamment le cœur.

### ■ Les dermatoses éosinophiliques

Elles ont pour critère diagnostique principal une éosinophilie tissulaire et parfois périphérique, mais n'appartiennent à aucun autre cadre nosologique classique (**tableau II**). Au sein de ce groupe hétérogène sont rassemblées des affections très diverses pour lesquelles l'éo-

### ■ Les dermatoses associées à une éosinophilie sanguine et/ou cutanée

L'éosinophilie sanguine et/ou tissulaire constitue un élément important d'orientation diagnostique dans de nombreuses affections à expression cutanée.



# olumiant<sup>®</sup>

(baricitinib) comprimés

**NOUVEAU**

## 1<sup>ER</sup> INHIBITEUR DE JAK ORAL\*

DANS LA DERMATITE ATOPIQUE  
MODÉRÉE À SÉVÈRE  
CHEZ L'ADULTE

Pour vos patients, **1<sup>er</sup> inhibiteur de JAK oral** disponible dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère, en une prise par jour.

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

**OLUMIANT<sup>®</sup> est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.<sup>(1)</sup>**

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

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit OLUMIANT<sup>®</sup>.

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

**LILLY France S.A.S.**

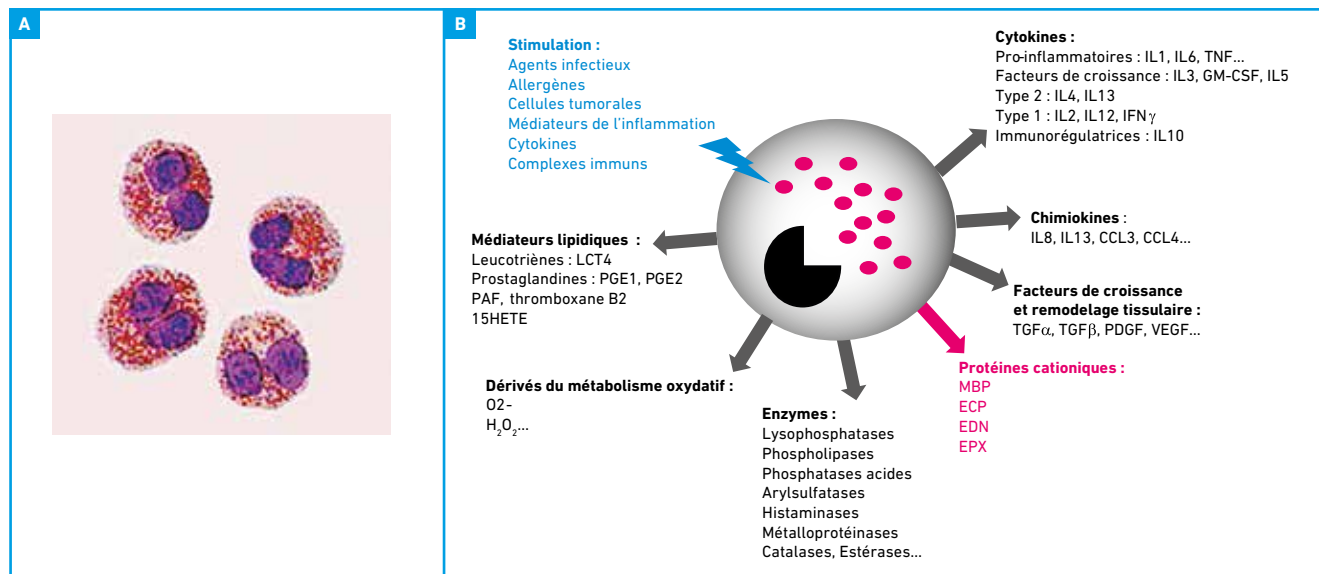
24 boulevard Vital Bouhot - 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex - Tél: 01 55 49 34 34  
Société par Actions Simplifiée au capital de 375 713 701 € - 609 849 153 R.C.S. Nanterre

Information médicale et pharmacovigilance:

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

*Lilly*

## Revue générale



**Fig. 1 :** **A :** éosinophiles circulants colorés au May Grünwald Giemsa; **B :** produits de l'éosinophile activé. CCL : chemokine C-C ligand; ECP : protéine cationique de l'éosinophile; EDN : neurotoxine dérivée de l'éosinophile; EPX : peroxydase de l'éosinophile; GM-CSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes et macrophages; HETE : acide hydroxyeicosatétraoïque; IL : interleukine; LTC4 : leucotriène C4; MBP : protéine basique majeure; PAF : facteur d'activation plaquettaire; PDGF : facteur de croissance dérivé des plaquettes; PGE : prostaglandine E; TGF : facteur de croissance transformant ; TNF : facteur de nécrose tumorale; VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Érythème toxique du nouveau-né</b>                                    |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Eczémas</b>                                                           | Dermatite atopique<br>Eczéma de contact                                                                                                                                                          |
| <b>Piqûres d'insectes et dermatoses parasitaires</b>                     | Ectoparasitoses (gale et prurigo parasitaire)<br>Helminthiases, myases                                                                                                                           |
| <b>Prurigo nodulaire</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Dermatoses bulleuses</b>                                              | Pemphigoïde bulleuse et <i>gestationis</i><br><i>Incontinentia pigmenti</i> , dermatite herpétiforme, pemphigus                                                                                  |
| <b>Dermatoses d'hypersensibilité</b>                                     | Urticaire<br>Éruptions médicamenteuses et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS, <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> )                                      |
| <b>Connectivites Vascularites</b>                                        | Sclérodermies<br>Fasciite de Shulman<br>Syndrome éosinophilie-myalgie<br>Syndrome de l'huile frelatée<br>Lupus profond<br>Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ex. : Churg et Strauss) |
| <b>Lymphomes</b>                                                         | Lymphomes cutanés T<br>Papulose lymphomatoïde                                                                                                                                                    |
| <b>Mastocytose</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Histiocytose langerhansienne</b>                                      | Granulome à éosinophiles péri-orificiel                                                                                                                                                          |
| <b>Proliférations tumorales bénignes apparentées à la maladie à IgG4</b> | Hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie<br>Maladie de Kimura<br>Granulome éosinophilique (granulome de Lever)                                                                               |
| <b>Papulo-érythrodermie d'Ofuji</b>                                      |                                                                                                                                                                                                  |

**Tableau 1 :** Dermatoses associées à une éosinophilie sanguine et/ou tissulaire.



|                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|
| Folliculites pustuleuses à éosinophiles (ou pustuloses stériles à éosinophiles) |
| Syndrome de Wells                                                               |
| Vascularite cutanée récurrente à éosinophiles                                   |
| Syndromes hyperéosinophiliques*                                                 |

**Tableau II :** Principales dermatoses éosinophiliques.

sinophile est le dénominateur commun, d'où la notion du concept de maladie éosinophilique par analogie au spectre des dermatoses neutrophiliques [2].

Même si la physiopathologie de ces dermatoses reste obscure, leur point commun serait d'être des syndromes réactionnels, caractérisés par une activation du système immunitaire en réponse à divers antigènes souvent inconnus, induisant la production préférentielle de cytokines de profil Th2, surtout l'IL5, principal facteur impliqué dans le chimiotactisme, l'activation et la survie des éosinophiles.

Toute tentative de classification des dermatoses éosinophiliques est à l'heure actuelle arbitraire, puisqu'il s'agit d'un cadre aux limites floues, comprenant des affections relativement bien caractérisées, comme le syndrome de Wells et les folliculites pustuleuses à éosinophiles, mais aussi de multiples formes de passage ou de chevauchement entre les différentes entités individualisées au sein du même spectre [3]. La classification des syndromes hyperéosinophiliques (SHE) au sein du cadre des dermatoses éosi-

nophiliques se justifie par la fréquence des manifestations dermatologiques observées de ce syndrome.

### 1. Les folliculites pustuleuses à éosinophiles

On les appelle également pustuloses stériles à éosinophiles (FPE, folliculite pustuleuse à éosinophiles) car la lésion élémentaire n'est pas toujours folliculaire. Ce groupe nosologique comprend trois formes cliniques principales [4] :

- la FPE classique de l'adulte, décrite par Ofuji dans les années 1970 ;
- la FPE associée à une immunosuppression ;
- la FPE de l'enfant.

#### ● FPE classique de l'adulte

On note une nette prédominance masculine et un pic de fréquence autour de la 3<sup>e</sup> décennie. La lésion élémentaire est une papule rouge prurigineuse n'aboutissant pas toujours à une pustule. Ces papules sont groupées en plaques plus ou moins bien délimitées, qui s'étendent en périphérie et guérissent au centre en laissant une légère pigmentation. Dans les 2/3 des cas, le visage est le siège de

début des lésions (**fig. 2A**), lesquelles peuvent s'étendre sur le reste du tégument, notamment le dos et la face d'extension des membres supérieurs. Ces lésions évoluent par poussées à déclenchement imprévisible, sans altération de l'état général.

L'évolution de la maladie peut être longue mais se fait vers la guérison spontanée après plusieurs années, en laissant souvent une pigmentation post-inflammatoire. L'éosinophilie sanguine n'est présente que dans 50 à 60 % des cas.

L'examen histologique est essentiel au diagnostic et montre une infiltration du follicule pileux par de nombreux éosinophiles, avec œdème intra- et intercellulaire de la gaine pileuse externe. Il n'existe pas de traitement codifié et la réponse aux différents traitements est aléatoire : corticothérapie (locale et générale), tacrolimus topique, antihistaminiques, dapsone, indométacine (souvent proposée par les auteurs japonais), rétinoïdes et photothérapie (PUVA, UVB) [4].

#### ● FPE associée à une immunosuppression

Cette forme clinique a été décrite au cours de l'infection par le VIH à la phase tardive de la maladie et chez des sujets immunodéprimés dans un contexte de maladie hématologique ou de radiothérapie (**fig. 2B**). L'individualisation de ces entités en fonction du contexte est proposée par certains auteurs [5]. Le rôle du *Demodex* et du *Pityrosporum* a été évoqué dans cette forme de FPE.



**Fig. 2 :** A : folliculite pustuleuse à éosinophiles de l'adulte ; B : folliculite pustuleuse à éosinophiles de l'immunodéprimé ; C : folliculite pustuleuse à éosinophiles du cuir chevelu du nourrisson.

## Revue générale

L'aspect clinique est celui de multiples papules urticariennes disséminées, folliculaires ou non, prurigineuses et diffuses, localisées préférentiellement à la partie supérieure du tronc, au visage et au cou, au cuir chevelu et à la partie proximale des membres. Des rémissions ont été obtenues avec la photothérapie UVB, la perméthrine, le métronidazole, l'itraconazole et le tacrolimus topique.

### ● FPE de l'enfant

La FPE de l'enfant affecte de façon préférentielle le nourrisson de sexe masculin [6]. Elle se caractérise par des vésiculopustules stériles groupées et prurigineuses, siégeant classiquement sur le cuir chevelu (**fig. 2C**). La résistance aux différents antibiotiques souvent prescrits dans l'hypothèse d'une cause infectieuse, l'évolution cyclique et la présence de nombreux éosinophiles sur le frottis doivent faire évoquer cette affection qui n'est pas rare. L'évolution est chronique par poussées successives. La guérison est spontanée dans un délai variable, généralement avant 3 ans. La corticothérapie locale et/ou les antihistaminiques peuvent permettre de maîtriser une poussée.

### 2. Le syndrome de Wells

Cette entité anatomoclinique rare a été individualisée par Wells vers la fin des années 1970. Le rôle pathogène de l'Eo dans le syndrome de Wells semble évident au vu des dépôts extracellulaires de protéines cationiques, principalement la MBP (protéine basique majeure), au sein des lésions cutanées, et de l'élévation des taux sériques d'ECP (protéine cationique de l'éosinophile), MBP et EDN (neurotoxine dérivée de l'éosinophile) [7].

La multiplicité des facteurs déclenchants rapportés dans la littérature (piqûres d'insectes et d'arthropodes; infections en particulier parasitaires : *Ascaris*, *Toxocara canis*, *Giardia* [8]; médicaments et vaccins...) et l'association possible à des syndromes réactionnels tels que les der-

matoses neutrophiliques (syndrome de Sweet et vasculites leucocytoclasiques) plaident en faveur de l'hypothèse d'une hypersensibilité réactionnelle à des antigènes variés, survenant sur un terrain prédisposé à un déséquilibre de la balance cytokinique, en faveur du profil Th2. En outre, la détection chez des malades atteints de syndrome de Wells d'un clone circulant de LcTh2 de phénotype identique au clone identifié dans les syndromes hyperéosinophiliques réactionnels explique l'existence de formes de passage entre ces deux entités [9].

Enfin, l'association de ce syndrome à des hémopathies (leucémie myéloïde chronique, lymphomes, maladie de Vaquez) incite à surveiller de manière étroite les malades chez lesquels ce diagnostic a été porté, notamment en cas de lésions subintrantes durant plus de 6 mois et/ou en cas de manifestations systémiques associées.

Le syndrome de Wells touche principalement l'adulte mais peut survenir à tout âge, sans prédilection de sexe.

Dans sa forme classique, la symptomatologie, de début brutal, est marquée par de grandes lésions papuleuses inflammatoires érythémateuses et œdémateuses bien limitées, parfois recouvertes de vésicules ou de bulles, siégeant préférentiellement sur le tronc et les extrémités (**fig. 3A**). Les signes généraux sont rares. L'évolution se fait vers une extension de ces lésions qui prennent un aspect annulaire avec guérison de la zone centrale tandis que la bordure devient plus violacée. L'érythème et l'œdème régressent en une dizaine de jours, puis le tégument prend un aspect sclérodermoïde. La restitution *ad integrum* survient généralement en 4 à 6 semaines. La récurrence par poussées est la règle, avec des localisations variables et un intervalle libre pouvant aller de quelques mois à plusieurs années. Le pronostic est bon avec obtention à la longue de la guérison totale.

De nombreuses formes cliniques de ce syndrome ont été décrites, l'aspect cli-



**Fig. 3 :** A : syndrome de Wells; B : examen histologique d'une biopsie cutanée chez le même patient, coloration HES : image en flammèche (flèche).

nique étant corrélé à la profondeur de l'infiltrat éosinophilique qui peut être localisé dans le derme superficiel ou profond, voire dans l'hypoderme. Ainsi, le terme de "cellulite à éosinophiles" est trop restrictif car évocateur d'un aspect clinique stéréotypé. Le syndrome de Wells peut en particulier prendre la forme de lésions papulo-nodulaires profondes, de panniculite ou de lésions annulaires comme dans l'érythème annulaire éosinophilique [10], que de nombreux auteurs considèrent comme une forme clinique de syndrome de Wells.

L'élément biologique principal est une éosinophilie sanguine retrouvée dans environ 50 % des cas à la phase aiguë. Il existe parfois une élévation de la vitesse de sédimentation et une hyperleucocytose. L'image histologique varie selon le stade évolutif des lésions. Les classiques images dites "en flammèche" sont visibles au stade subaigu, dans le derme moyen et

profond, et comprennent une partie centrale constituée de fibres de collagène, de granules et de débris d'éosinophiles, entourée d'un infiltrat histiocytaire et éosinophile (**fig. 3B**). L'image histologique "en flammèche" n'est pas spécifique et peut être observée dans de nombreuses autres affections cutanées, notamment piqures d'insecte, pemphigoïde, prurigo...

Le traitement du syndrome de Wells n'est pas codifié. La corticothérapie locale ou générale (en fonction du nombre de lésions) permet dans la majorité des cas une guérison rapide mais ne prévient pas les récurrences qui peuvent justifier un traitement continu à faible dose. D'autres traitements peuvent être essayés : tacrolimus topique, dapson, PUVAthérapie, cyclines, ciclosporine, IFN $\alpha$ ... Le traitement des facteurs déclenchants ou de la maladie associée est indispensable le cas échéant.

### 3. La vascularite cutanée récurrente à éosinophiles

Désormais considérée comme un syndrome anatomoclinique à part entière, la vascularite cutanée à éosinophiles peut être observée au cours de connectivites (lupus) ou de maladies inflammatoires à

médiation immune (polyarthrite rhumatoïde), ou isolément, en l'absence d'atteinte systémique. Il s'agit alors d'un cadre d'attente nécessitant une surveillance clinique et biologique compte tenu de la possibilité d'évolution vers un syndrome hyperéosinophilique [11] ou une granulomatosse éosinophilique avec polyangéite.

Les études ultrastructurales et immunohistochimiques réalisées dans la série initiale étaient en faveur du rôle pathogène des éosinophiles, montrant l'adhérence des éosinophiles aux cellules endothéliales altérées des petits vaisseaux dermiques, ainsi que des dépôts de MBP et d'EDN dans les parois vasculaires. L'aspect clinique est celui de lésions érythématopapuleuses et purpuriques prurigineuses diffuses (**fig. 4**), associées à un angioœdème du visage et des extrémités, et parfois à des lésions urticariennes pouvant faire évoquer le syndrome de Wells.

La maladie évolue par poussées récurrentes, sans facteur déclenchant. Une importante éosinophilie périphérique est constante mais non corrélée à la sévérité de l'atteinte cutanée. L'examen histologique montre un aspect de vascularite nécrosante sans leucocytoclasie, avec



**Fig. 4 :** Vascularite cutanée récurrente à éosinophiles.

nécrose fibrinoïde des petits vaisseaux dermiques et un infiltrat dermique constitué à plus de 90 % d'éosinophiles. C'est la corticothérapie générale itérative ou au long cours à petites doses qui est indiquée; les inhibiteurs de leucotriènes peuvent être une alternative aux corticoïdes.

### 4. Les syndromes hyperéosinophiliques

Les critères diagnostiques des syndromes hyperéosinophiliques sont les suivants : hyperéosinophilie ( $> 1500/\text{mm}^3$  à au moins 2 reprises) ou infiltration éosinophilique d'un tissu engendrant des symptômes cliniques en association avec une éosinophilie périphérique, en l'absence d'autre cause identifiable d'éosinophilie (**tableau III**) [12]. La

| Terminologie                          | Définition                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Sous-types                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Éosinophilie sanguine                 | Éosinophiles $> 0,5 \times 10^9/\text{L}$ ou $500/\text{mm}^3$ dans le sang                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Hyperéosinophilie                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Éosinophiles <math>&gt; 1,5 \times 10^9/\text{L}</math> ou <math>1500/\text{mm}^3</math> dans le sang</li> <li>● Sur 2 prélèvements (séparés d'au moins 1 mois)</li> <li>● Et/ou hyperéosinophilie tissulaire définie par :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– éosinophiles <math>&gt; 20\%</math> des cellules dans la moelle osseuse;</li> <li>– infiltration massive par les éosinophiles d'au moins 1 tissu;</li> <li>– nombreux dépôts de protéines issues des granules des éosinophiles dans au moins 1 tissu (quel que soit le nombre d'éosinophiles dans ce tissu).</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Primitive ou clonale ou néoplasique</li> <li>● Secondaire ou réactionnelle</li> <li>● De signification indéterminée</li> </ul>                                                               |
| Syndrome hyperéosinophilique          | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Éosinophiles <math>&gt; 1,5 \times 10^9/\text{L}</math> ou <math>1500/\text{mm}^3</math> dans le sang</li> <li>● Lésions tissulaires ou dysfonction d'organe liée à l'infiltration par les éosinophiles</li> <li>● Exclusion de toute autre cause des lésions tissulaires</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Primitif ou clonal ou néoplasique (ou myéloprolifératif)</li> <li>● Secondaire ou réactionnel (ou lymphoïde)</li> <li>● Indéterminé ou idiopathique</li> </ul>                               |
| Maladie d'organe liée à l'éosinophile | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Critères d'hyperéosinophilie</li> <li>● Et lésions ou dysfonction d'un seul organe liées à l'infiltration par les éosinophiles</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Œsophagite à éosinophiles</li> <li>● Gastroentérite à éosinophiles</li> <li>● Pneumopathie à éosinophiles</li> <li>● Dermatoses éosinophiliques</li> <li>● Cystite à éosinophiles</li> </ul> |

**Tableau III :** Définitions de l'ICOG-EO (International Cooperative Working Group on Eosinophil Disorders).

## Revue générale

compréhension des mécanismes physiopathologiques des syndromes hyperéosinophiliques a permis de distinguer différents variants :

- les SHE primitifs ou clonaux, ou néoplasiques (anciennement appelés myéloprolifératifs) : ils sont rares, d'origine médullaire avec pour chef de file la leucémie chronique à éosinophiles où l'anomalie de la lignée myéloïde résulte d'une délétion sur le chromosome 4q12 responsable d'une activité tyrosine-kinase constitutionnelle et non régulable d'une protéine de fusion FIP1L1-PDGFRa [13] ;
- les SHE réactionnels ou secondaires (anciennement appelés lymphoprolifératifs) : ils représentent 10-30 % des SHE et sont secondaires à la production d'IL5 par un clone de lymphocytes T pouvant présenter un phénotype aberrant (CD3-CD4+ ou CD3+ CD4-CD8- ou CD3+ CD4+ CD7-) [14-15] ;
- les SHE indéterminés ou idiopathiques, qui sont les plus fréquents et qui correspondent à des SHE symptomatiques sans argument pour un variant clonal ou lymphoïde ;
- les SHE restreints à un organe (le plus souvent tube digestif ou poumon).

Tous les organes peuvent être touchés au cours des SHE, quels que soient les variants. Les manifestations dermatologiques s'observent dans plus de 50 % des cas et sont beaucoup plus fréquentes dans le variant réactionnel ou secondaire, où elles sont souvent inaugurales. Elles sont polymorphes et non spécifiques (**fig. 5**) :

- prurit, urticaire ou angioedème (le syndrome de Gleich ou angioedème cyclique avec éosinophilie peut être considéré comme un variant de syndrome hyperéosinophilique) [16], dermatographisme, lésions papuleuses ou nodulaires érythémateuses et prurigineuses ;
- plus rarement : lésions vésiculobulleuses ; ulcérations muqueuses ; livédo, nécroses digitales, purpura vasculaire ; érythrodermie ; kératodermie palmoplantaire ; alopecie et dystrophie unguéale...

Les lésions ulcérées des muqueuses et les complications thrombotiques sont de plus mauvais pronostic car liées au variant clonal ou primitif. L'aspect histologique des lésions cutanées n'est pas spécifique : infiltrat inflammatoire dermique périvasculaire, composé de cel-

lules mononucléées et d'éosinophiles, avec souvent infiltration des parois des vaisseaux sans véritable vasculite, parfois microthrombi cutanés. Le rôle délétère des éosinophiles dans les lésions tissulaires observées au cours des SHE est suggéré par la détection de dépôts de protéines cytotoxiques, telles que l'EPO (peroxydase de l'éosinophile), la MBP et l'EDN, et la mise en évidence en microscopie électronique d'éosinophiles dégranulés au site des lésions cutanées.

Une atteinte cardiaque doit être systématiquement dépistée car elle est la première cause de morbidité et de mortalité des SHE. Elle peut en effet évoluer vers une fibrose endomyocardique avec insuffisance cardiaque terminale. Un électrocardiogramme, un dosage sérique de la troponine et des BNP (peptides natriurétiques de type B) ainsi qu'une échographie cardiaque voire une IRM myocardique sont indispensables pour le dépistage.

Les autres atteintes viscérales sont plus rares :

- bronchopulmonaires avec toux, bronchospasme et infiltrats pulmonaires à la radiographie ;
- digestives, essentiellement représentées par des hépatites et par la gastro-entérite à éosinophiles, révélée par un syndrome de malabsorption ;
- rénales avec insuffisance rénale aiguë ou chronique ;
- neurologiques et/ou oculaires, d'origine inflammatoire ou thromboembolique ;
- articulaires avec arthralgies inflammatoires.

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou un TEP-scan sont prescrits lors du bilan initial pour rechercher des adénopathies et une splénomégalie (en faveur du variant clonal ou primitif), et des lésions viscérales asymptomatiques. Les biopsies d'organes sont réalisées sur signes d'appel. Le diagnostic du variant du SHE est fondamental puisqu'il condi-



**Fig. 5 :** Atteinte cutanée des syndromes hyperéosinophiliques. **A :** éruption eczématiforme généralisée ; **B :** prurigo excorié.



tionne la prise en charge thérapeutique et le pronostic (**tableau IV**).

La règle actuelle est de traiter systématiquement :

- tous les malades symptomatiques, quel que soit le variant de SHE ;
- les malades porteurs d'un SHE clonal, même asymptomatiques ;
- les malades ayant une échographie cardiaque anormale, même asymptomatiques.

L'imatinib mésylate, inhibiteur de tyrosine kinase, a considérablement amélioré le pronostic du variant primitif du SHE avec transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , en permettant le contrôle de l'évolution hématologique avec disparition des anomalies cytogénétiques. Une faible dose d'imatinib (100 à 400 mg par jour) est en général suffisante pour obtenir et maintenir la rémission clinique et moléculaire [17].

Dans le variant réactionnel, le traitement de première intention est la corti-

## POINTS FORTS

- L'augmentation du nombre d'éosinophiles dans le sang (éosinophilie si  $> 500/\text{mm}^3$  et hyperéosinophilie si  $> 1\,500/\text{mm}^3$ ) et/ou dans la peau est une situation très fréquente pour le dermatologue.
- Il faut distinguer les dermatoses associées à une éosinophilie sanguine et/ou tissulaire des dermatoses dites éosinophiliques qui n'appartiennent à aucun autre cadre nosologique.
- Le spectre des dermatoses éosinophiliques comprend principalement les folliculites pustuleuses à éosinophiles, le syndrome de Wells, la vascularite récurrente à éosinophiles et les syndromes hyperéosinophiliques, avec de nombreuses formes de passage et de chevauchement entre ces entités.
- Les signes dermatologiques sont très fréquents et peuvent être les premiers signes de la maladie.
- En cas d'hyperéosinophilie, le dermatologue doit avoir le réflexe de vérifier systématiquement l'absence d'atteinte cardiaque par la prescription d'un dosage des enzymes cardiaques, d'un ECG et d'une échographie cardiaque.
- Pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des syndromes hyperéosinophiliques, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) est proposée par le CERO tous les mois en visioconférence.

| Examens sanguins à demander en première intention devant un syndrome hyperéosinophilique inexpliqué                                              | Résultats attendus                                                                                             | Commentaires                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dosage tryptase et vitamine B12                                                                                                                  | Augmenté dans SHE clonal (ou myéloïde)                                                                         | Marqueur de syndrome myéloprolifératif                                                                                                                                                                                 |
| Immunophénotypage lymphocytaire                                                                                                                  | Détection de clone T aberrant circulant : CD3-CD4+ ou CD3+CD4+CD7- ou CD3+CD4-CD8-TCR+<br>Dans SHE réactionnel | Dans un laboratoire "entraîné"<br>Interprétation en fonction du pourcentage de cellules détectées, de l'âge du patient et de la détection d'une clonalité T                                                            |
| Étude du réarrangement du TcR par PCR                                                                                                            | Réarrangement clonal dans SHE réactionnel (ou lymphoïde)                                                       | Inconstant dans SHE et non spécifique                                                                                                                                                                                  |
| <b>Examens à demander en 2<sup>e</sup> intention (si besoin sur avis CERO)</b>                                                                   |                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                        |
| Recherche du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR $\alpha$ par RT-PCR                                                                                | Présent dans SHE clonal (ou myéloïde) FIP1L1 PDGFR $\alpha$ +                                                  | Surtout si homme et présence de signes cliniques (altération de l'état général, adénopathies, splénomégalie...) et biologiques (tryptase et vitamine B12 sériques élevées) évocateurs d'un processus myéloprolifératif |
| Recherche de réarrangements géniques impliquant PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ et FGFR1 par hybridation <i>in situ</i> (FISH) sur sang ou moelle | Présent dans SHE clonal (ou myéloïde) FIP1L1 PDGFR $\alpha$ +                                                  | Si étude en PCR douteuse                                                                                                                                                                                               |
| Recherche d'autres mutations géniques (JAK2, BCR-ABL, panel NGS)                                                                                 | Détection d'autres mutations impliquées dans les syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques             | En cas de bilan négatif devant une hyperéosinophilie d'allure clonale                                                                                                                                                  |
| Dosage d'interleukine 5 (IL5) intracellulaire                                                                                                    | Augmentation de la production d'IL5                                                                            | En cas de population lymphocytaire T à taux douteux, interprétation difficile                                                                                                                                          |

**Tableau IV :** Examens recommandés pour l'exploration d'un syndrome hyperéosinophilique inexpliqué. Il faudra – quel que soit le diagnostic retenu – détecter une atteinte d'organe par infiltration éosinophilique via la recherche de signes d'appel à l'interrogatoire, un examen clinique complet et des examens complémentaires systématiques (notamment ECG, dosage des enzymes cardiaques et échographie cardiaque) ou orientés en fonction des points d'appel.

## Revue générale

cothérapie orale, dont la posologie (de 20 mg/jour à 1 m/kg/jour) doit être adaptée à la clinique et à l'éosinophilie sérique. Il est recommandé de réaliser un déparasitage systémique avant l'instauration des corticoïdes systémiques, car les examens sérologiques et parasitologiques des selles peuvent être faussement négatifs. Il n'y a pas de recommandation validée mais le CEREO recommande albendazole 2 cp/jour pendant 14 jours + praziquantel 1 cp (+ ivermectine 200 mg/kg si le patient a séjourné en zone d'endémie pour l'anguillulose) [18].

En cas d'échec des corticoïdes et/ou de corticorésistance et/ou à visée d'épargne cortisonique, d'autres traitements peuvent être proposés si besoin après concertation auprès du CEREO : interféron pégylé, hydroxyurée, thérapie anti-IL5 [19] ou anti-IL5 récepteur [20]. Dans les SHE indéterminés, une corticothérapie orale sera prescrite en première intention, relayée par l'imatinib mésylate en cas d'échec. Le traitement de fond des SHE est complété par le traitement symptomatique des manifestations dermatologiques (corticothérapie locale, PUVAthérapie en cas de lésions étendues prurigineuses) et la prise en charge des complications cardiovasculaires dont le risque est particulièrement élevé dans le SHE primitif.

### BIBLIOGRAPHIE

1. KANDA A, YASUTAKA Y, VAN BUI D *et al.* Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: Is their role beneficial, detrimental, regulator, or bystander? *Biol Pharm Bull*, 2020;43:20-30.
2. DELAPORTE E. Du syndrome de Wells à la "maladie éosinophilique". *Ann Dermatol Venerol*, 200;128:207-211.
3. LEIFERMAN KM, PETERS MS. Eosinophil-related disease and the skin. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018;6:1462-1482.
4. NOMURA T, KATOH M, YAMAMOTO Y *et al.* Eosinophilic pustular folliculitis: A proposal of diagnostic and therapeutic algorithms. *J Dermatol*, 2016;43:1301-1306.
5. LAM CHAM KEE HX, CHARRA-BRUNAUD C, CUNY JF *et al.* Case report of EPPER Syndrome (eosinophilic polymorphic pruritic eruption associated with radiotherapy) in a patient treated against endometrial cancer. *Cancer Radiother*, 2013;17:54-57.
6. HERNÁNDEZ-MARTÍN Á, NUÑO-GONZÁLEZ A, COLMENERO I *et al.* Eosinophilic pustular folliculitis of infancy: a series of 15 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:150-155.
7. ESPANA A, SANZ ML, SOLA J *et al.* Wells' syndrome (eosinophilic cellulitis): correlation between clinical activity, eosinophil levels, eosinophil cation protein and interleukin-5. *Br J Dermatol*, 1999;140:27-30.
8. CANONNE D, DUBOST-BRAMA A, SEGARD M *et al.* Wells' syndrome associated with recurrent giardiasis. *Br J Dermatol*, 2000;143:425-427.
9. SMITH SM, KIRACOFÉ EA, CLARK LN *et al.* Idiopathic hypereosinophilic syndrome with cutaneous manifestations and flame figures: A spectrum of eosinophilic dermatoses whose features overlap with Wells' syndrome. *Am J Dermatopathol*, 2015;37:910-914.
10. EL-KHALAWANY M, AL-MUTAIRI N, SULTAN M *et al.* Eosinophilic annular erythema is a peculiar subtype in the spectrum of Wells syndrome: a multicentre long-term follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2013;27:973-979.
11. LEFÈVRE G, LEURS A, GIBIER JB *et al.* "Idiopathic eosinophilic vasculitis": another side of hypereosinophilic syndrome? A comprehensive analysis of 117 Cases in asthma-free patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:1329-1340.
12. KAHN JE, GROH M, LEFÈVRE G. (A critical appraisal of) classification of hypereosinophilic disorders. *Front Med (Lausanne)*, 2017;4:216.
13. COOLS J, DEANGELO DJ, GOTLIB J *et al.* A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*, 2003;348:1201-1214.
14. COGAN E, SCHANDENÉ L, CRUSIAUX A *et al.* Brief report: clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*, 1994;330:535-538.
15. LEFÈVRE G, COPIN MC, STAUMONT-SALLÉ D *et al.* The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4+ aberrant T-cell phenotype. *Medicine (Baltimore)*, 2014;93:255-266.
16. KHOURY P, HEROLD J, ALPAUGH A *et al.* Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome) is a multilineage cell cycling disorder. *Haematologica*, 2015;100:300-307.
17. ROHMER J, COUTEAU-CHARDON A, TRICHEREAU J *et al.* Epidemiology, clinical picture and long-term outcomes of FIP1L1-PDGFRAPositive myeloid neoplasm with eosinophilia: Data from 151 patients. *Am J Hematol*, 2020;95:1314-1323.
18. www.cereo.fr
19. ROUFOSSE FE, KAHN JE, GLEICH GJ *et al.* Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:461-467.
20. LI KUANG FL, LEGRAND F, MAKIYA M *et al.* Benralizumab for PDGFRANegative Hypereosinophilic Syndrome. *N Engl J Med*, 2019;380:1336-1346.

L'auteur déclare être consultante et investigatrice pour AstraZeneca.

# LA CONFIANCE QUI SE VOIT



**meto  
ject**® STYLO  
méthotrexate 50 mg/ml

**1<sup>er</sup> stylo\* injecteur en sous-cutané avec  
une gamme exclusive de 10 dosages<sup>1</sup>**

METOJECT® solution injectable en stylo prérempli à une concentration de 50 mg/ml (7,5 mg/0,15 ml ; 10 mg/0,20 ml ; 12,5mg/0,25 ml ; 15 mg/0,30 ml ; 17,5 mg/0,35 ml ; 20 mg/0,40 ml ; 22,5 mg/0,45 ml ; 25 mg/0,50 ml ; 27,5 mg/0,55 ml ; 30 mg/0,60 ml) est indiqué dans le traitement des formes modérées à sévères du psoriasis chez les patients adultes candidats à un traitement systémique.

*Liste I. Remb. Séc.Soc. à 65 %. Agréé coll.*

**medac**



\* Ayant obtenu l'AMM en 2015<sup>1</sup>

1. Résumé des caractéristiques du produit METOJECT® solution injectable en stylo prérempli  
Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

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

## I Revues générales

# Acnés difficiles

**RÉSUMÉ :** L'acné est une pathologie fréquente, de diagnostic le plus souvent aisé. Cependant, certaines formes d'acnés sévères peuvent être difficiles à traiter, comme l'acné *fulminans*, l'acné *conglobata*, les acnés récidivantes ou survenant chez des patients immunodéprimés.

Devant une acné sévère, certains diagnostics différentiels peuvent être discutés, notamment la maladie de Verneuil.

Par ailleurs, l'acné peut s'intégrer dans des syndromes plus complexes comme le SAPHO, le PAPA syndrome ou le PASH syndrome. La reconnaissance de ces formes particulières d'acnés difficiles est importante pour les choix thérapeutiques.



**F. BALLANGER-DESOLNEUX**  
Cabinet de Dermatologie, TALENCE.

### ■ Acné fulminans

L'acné *fulminans* (AF) est une forme rare d'acné caractérisée par une aggravation aiguë et des signes systémiques. L'étiologie est inconnue mais on suspecte une activation anormale de l'immunité innée contre *C. acnes*. Le *S. Aureus* pourrait également jouer un rôle dans cette réponse inflammatoire.

Il s'agit le plus souvent d'hommes (77 %), d'âge moyen 19 ans, ayant une acné évoluant depuis 3 ans en moyenne. Cliniquement, le tableau est stéréotypé : fièvre, douleurs articulaires et musculaires, lésions d'acné nécrotiques (**fig. 1**) et syndrome inflammatoire biologique.



**Fig. 1 :** Acné fulminans.

La prise en charge varie en fonction des équipes. De nouvelles recommandations ont été publiées en 2018 [1]. Les auteurs distinguent l'AF avec ou sans signes systémiques et l'AF sous isotrétinoïne ou sans traitement inducteur. Dans tous les cas, il est recommandé d'arrêter l'isotrétinoïne et de mettre en route une corticothérapie à la dose de 0,5-1 mg/kg pendant 2 à 4 semaines jusqu'à disparition des lésions nécrotiques et des croûtes. La réintroduction de l'isotrétinoïne est proposée à 0,1 mg/kg avec augmentation très progressive des doses (**fig. 2**).

Massa *et al.* rapportent leur expérience personnelle sur 26 patients ayant une AF traitée par la combinaison isotrétinoïne 0,5 mg/kg en 2 prises matin et soir et prednisolone 30 mg par jour en 3 prises. À 1 mois, une amélioration significative de 65,4 % (> 50 %) était observée. Selon les auteurs, la séparation des prises d'isotrétinoïne matin et soir et des corticoïdes en 10 mg × 3 par jour permettait de mieux contrôler les effets secondaires de l'isotrétinoïne qui était donc poursuivie [2].

Cela fait donc discuter la possibilité de poursuite de l'isotrétinoïne lors d'une aggravation de l'acné sous isotrétinoïne ou de l'apparition d'acné *fulminans*.



# Oedien®

DIÉNOGEST/ÉTHINYLESTRADIOL 2 MG/0,03 MG, COMPRIMÉ PELLICULÉ

œstrogène + dienogest

  
**Bailleur**  
LABORATOIRES

PLUS DE 25 ANNÉES D'EXPERTISE  
DANS LE TRAITEMENT DE L'ACNÉ\*

Contraception orale<sup>1</sup>

Traitement de l'acné modérée  
après échec de traitements  
topiques ou d'un traitement  
antibiotique oral adaptés  
chez les femmes optant pour  
un contraceptif oral<sup>1</sup>

**DOUBLE  
INDICATION<sup>1</sup>**



**7**  
jours  
de placebo

**21**  
jours  
de comprimés  
actifs



- Contraception orale.
- Traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral.

La décision de prescrire Oedien 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque thromboembolique veineux (TEV), ainsi que du risque TEV associé à Oedien 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).<sup>1</sup>

L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation (cf. 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP). Pour les CHC contenant du diénogest comme dans Oedien 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé, ce sur risque nécessite d'être confirmé par des études supplémentaires, par rapport à ceux de 2e génération contenant du lévonorgestrel. Un document d'aide à la prescription a été élaboré pour vous accompagner lors de vos consultations relatives aux CHC, disponible sur demande auprès du laboratoire via votre attaché à la promotion du médicament ou sur le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). Liste I. Non remboursé S.S.

Pour une information complète, consultez le RCP d'Oedien 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé disponible sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Oedien 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé. \*Commercialisation de l'Erythromycine Bailleur en 1991.

AP 2020-09-02 20/10/64091062/PM/001

**VOTRE VIE, NOTRE ESSENTIEL : LE BIEN-ÊTRE DES FEMMES**

## Revue générale

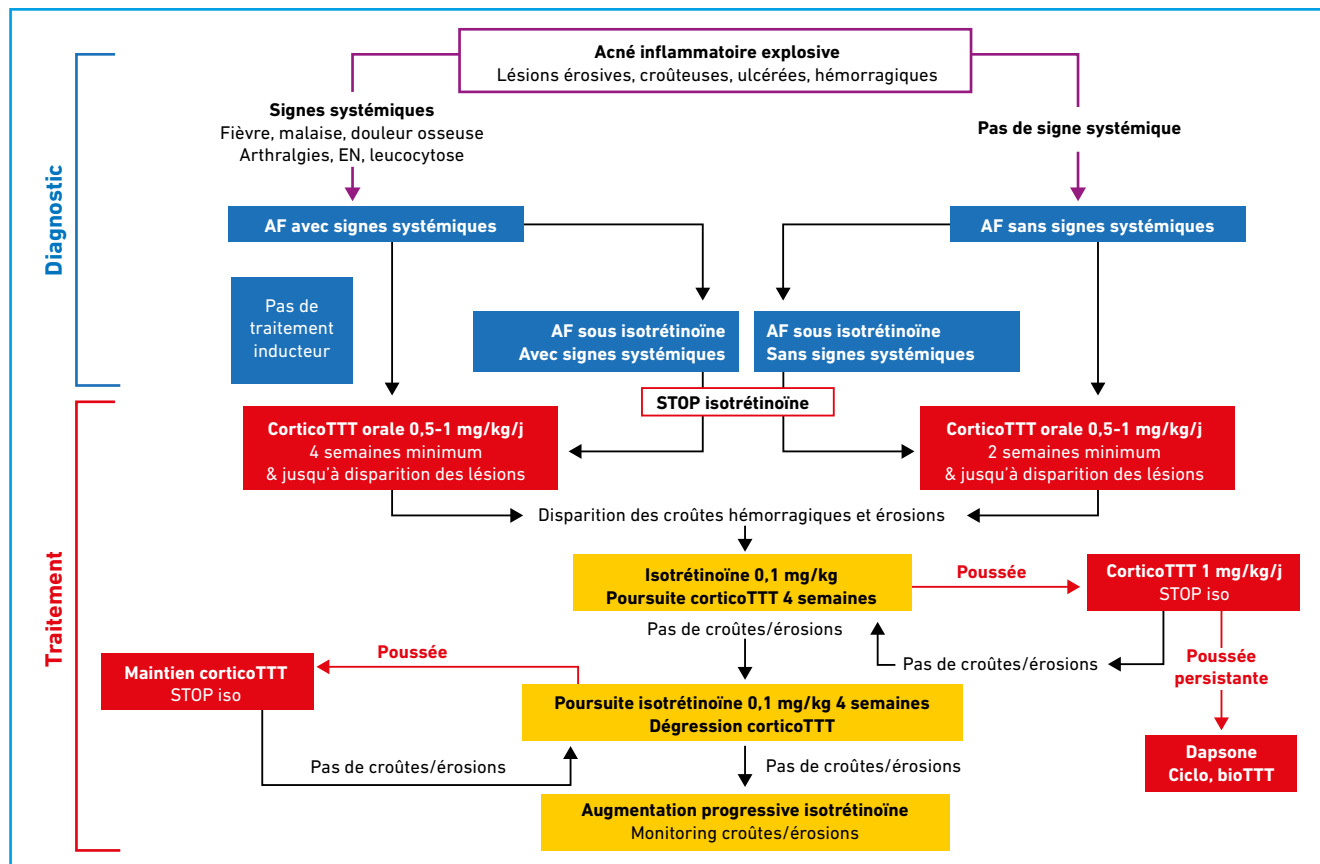


Fig. 2 : Prise en charge de l'acné fulminant. D'après [1].

L'étude observationnelle et rétrospective sur 15 patients de l'équipe du Professeur Dréno confirme que cette forme d'acné touche préférentiellement les garçons (80 %) avec des antécédents familiaux d'acné dans 86 % des cas, suggérant un terrain génétique prédisposant. Il n'est pas retrouvé de phylotype spécifique de *C. acnes* associé avec l'acné *fulminans* : 60 % des patients présentaient le phylotype IA1, retrouvé classiquement dans l'acné. Il n'était pas retrouvé non plus de perte de diversité des phylotypes de *C. acnes* comme dans l'acné sévère [3].

Au total, la prise en charge de l'acné *fulminans* repose sur la mise en route d'une corticothérapie, seule ou en association avec l'isotrétinoïne. En cas d'échec, une biothérapie peut être envisagée. Dans la petite série du Pr Dréno, l'anti-IL1 n'apportait pas d'amélioration significative

mais l'anti-IL17 sécukinumab était efficace chez 5 patients.

### Acné conglobata et hidradénite suppurée

L'acné et l'hidradénite suppurée (HS) sont responsables l'une comme l'autre de lésions inflammatoires et rétentionnelles à type de kystes et comédons. Il est parfois difficile de les distinguer et elles ont des similitudes physiopathologiques [4].

Une analyse transversale de Wertenteil *et al.*, à partir de données colligées sur 55 millions de patients, a permis de déterminer la prévalence de l'acné chez des patients présentant une HS. Cette prévalence était de 15,2 %, comparée à 2,9 % chez les patients sans HS ( $p < 0,001$ ). La

prévalence d'acné était plus importante chez les femmes âgées de 18-44 ans, de phototype foncé, obèses et présentant un syndrome des ovaires polykystiques. Les patients ayant une HS avaient 4,51 fois plus de risques d'avoir de l'acné. Mais la présence d'une acné n'était pas associée à une HS plus sévère [5].

Dans une seconde étude, danoise cette fois, sur 302 patients d'âge moyen 39,4 ans consultant pour une HS, la prévalence de l'acné était de 21,2 %. Les patients présentant une HS et de l'acné étaient plus jeunes, avec un âge de début d'HS plus précoce par rapport aux patients ayant une HS sans acné associée [6].

L'acné *conglobata* constitue une entité particulière : ce n'est pas une acné classique et elle est à différencier d'une acné *fulminans* (tableau 1) [7]. Elle peut s'as-

|                 | Acné fulminans                                            | Acné conglobata                                            |
|-----------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Sexe            | Garçons adolescents                                       | Hommes                                                     |
| Âge             | 13-16 ans                                                 | Adultes                                                    |
| Survenue        | Soudaine                                                  | Progressive                                                |
| Clinique        | Fièvre, arthralgies, lésions nécrotiques et hémorragiques | Nodules, kystes polyporeux, comédons<br>Cicatrices en pont |
| Zones atteintes | Visage, nuque, dos+++ et poitrine                         | Visage, nuque+++ , dos et poitrine                         |

Tableau I.

socier chez un même patient à des signes d'HS. Ainsi, l'acné *conglobata* peut être rattachée à la tétrade folliculaire : acné *conglobata*, cellulite disséquante du cuir chevelu, maladie de Verneuil, sinus pilonidal (parfois *pyoderma gangrenosum*, arthrite, psoriasis). Ces quatre atteintes inflammatoires pourraient être envisagées comme des formes cliniques topographiques d'une même maladie du follicule pileux [4].

J. Revuz et F. Poli ont individualisé les particularités cliniques de l'acné *conglobata* : atteinte de la nuque, présence de kystes, d'abcès, de cicatrices en pont ou en corde, association à une cellulite disséquante du cuir chevelu et/ou à des lésions de maladie de Verneuil (**tableau I**) [8].

L'équipe de l'hôpital Henri-Mondor rapporte 8 cas de patients présentant une acné sévère traitée par isotrétinoïne et développant des nodules douloureux axillaires et inguinaux. Dans ces cas, l'isotrétinoïne améliorait l'acné mais pas les lésions d'HS. En effet, l'isotrétinoïne fonctionne en diminuant la taille et le fonctionnement des glandes sébacées. Or, dans les biopsies d'HS, il est observé une réduction voire une absence de glandes sébacées. Cela peut expliquer l'absence d'amélioration de l'HS sous isotrétinoïne, voire l'aggravation observée particulièrement chez les patients jeunes de sexe masculin [9].

Ainsi, devant une aggravation d'acné sous isotrétinoïne chez de jeunes



Fig. 3 : Maladie de Verneuil faciale.

hommes avec une acné sévère mais atypique – atteinte de la nuque, cicatrices en U et lésions en corde – il est important de penser à questionner sur la présence de nodules douloureux des plis, car les patients n'en parlent pas spontanément [10]. Cela permet de ne pas méconnaître une maladie de Verneuil et d'adapter la prise en charge.

Des cas de maladie de Verneuil uniquement faciale sont observés et touchent 2 % des patients atteints de maladie de Verneuil, le plus fréquemment des hommes (**fig. 3**). Cette forme est probablement sous-évaluée en raison de la confusion possible avec l'acné sévère [11].

Enfin, une forme particulière d'hydradénite suppurée avec atteinte de la nuque a été décrite en 2019. Cette forme touche plus particulièrement les hommes jeunes, minces, avec des antécédents familiaux. Dans ce sous-groupe de patients, l'atteinte apparaît plus sévère, plus chronique, avec une mauvaise réponse au traitement [12].

## Acnés syndromiques : SAPHO, PAPA syndrome

>>> Le **SAPHO** (acronyme de synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite) est une maladie auto-inflammatoire chronique. Elle est rare, sa prévalence étant de 1/10000.

Cliniquement, il existe :

- une atteinte rhumatologique avec un syndrome thoracique antérieur (50-70 % des cas) touchant le sternum, les clavicules, les articulations sternoclaviculaires. D'autres localisations sont possibles : une spondylodiscite, une sacro-iliite, une ostéite mandibulaire, des enthésites ;
- une atteinte dermatologique : acné le plus souvent sévère, pustulose palmo-plantaire. Les lésions cutanées précèdent l'atteinte rhumatologique dans 54 % des cas.

Biologiquement, il existe une activation de l'inflammasome, une production d'IL1, une augmentation des cellules Th17 dans le sang et une surexpression du TNF $\alpha$ .

La prise en charge du SAPHO est complexe. Les traitements conventionnels peuvent être proposés tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les corticoïdes, le méthotrexate, la sulfasalazine, la ciclosporine, le léflunomide. Actuellement, les biothérapies, essentiellement les anti-TNF $\alpha$ , sont de plus en plus prescrites. Les anti-IL1 ou les anti-IL12/IL23 pourraient avoir un intérêt. En cas d'échappement des patients à ces biothérapies, les anti-JAK, inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 ou anti-IL6 peuvent être discutés [13].

>>> Le **PAPA syndrome** (acronyme de arthrite septique pyogénique-*pyoderma gangrenosum*-acné *conglobata*) est lié à une mutation du gène *CD2BP1* sur le chromosome 15q24-q25.1 entraînant une réponse auto-inflammatoire médiée par les neutrophiles ainsi qu'une inflammation aseptique de la peau et des arti-

## Revue générale

culations. Les manifestations cliniques articulaires débutent avant 10 ans : arthrites aseptiques, séronégatives, non axiales. À la puberté, apparaît une acné sévère nodulo-kystique. Le *pyoderma gangrenosum* survient généralement plus tard, à l'âge adulte. Les anti-IL1 $\beta$  pourraient être une option thérapeutique intéressante dans ce syndrome [4].

### Acné de la femme adulte : un challenge thérapeutique

Il en existe trois sous types :

- acné persistante correspondant à la poursuite d'une acné présente à l'adolescence ;
- rechute, à l'âge adulte, d'une acné présente à l'adolescence et qui avait régressé ;
- acné tardive apparaissant à l'âge adulte (20 % des cas).

Cliniquement, cette acné de la femme adulte diffère de celle de l'adolescent. Il s'agit d'une acné du bas du visage, le plus souvent à prédominance inflammatoire (fig. 4). Il existe fréquemment des nodules, des hyperpigmentations post-inflammatoires et des excoirations (fig. 5). Les fluctuations au cours du cycle avec poussées avant les règles sont fréquentes (70 % des patientes). L'impact psychologique de cette acné est important. Outre la prise en charge médicale, une prise en charge de la patiente dans son ensemble, en tenant compte de son mode de vie (stress professionnel, anxiété, sommeil, tabagisme) est nécessaire [14].



Fig. 4 : Acné de la femme adulte.



Fig. 5 : Acné de la femme adulte : cicatrices post-excoirations.

Plusieurs traitements peuvent être discutés pour l'acné de la femme adulte en fonction de la sévérité de l'acné : traitements topiques, zinc, antibiotiques *per os*, traitements hormonaux, isotrétinoïne.

La peau chez la femme adulte est souvent plus réactive et les rétinoïdes topiques peuvent être mal tolérés. La contraception hormonale est intéressante mais de plus en plus de femmes adultes ne souhaitent plus d'hormones.

Plusieurs études ont montré l'intérêt de la spironolactone dans l'acné de la femme adulte. Mais la dose et la durée du traitement sont encore à définir.

La photothérapie dynamique peut être discutée en cas de contre-indication à d'autres traitements [15, 16]. Quel que soit le traitement choisi, les résultats thérapeutiques sont souvent plus longs à obtenir que chez l'adolescent et, après un traitement d'attaque, un traitement d'entretien sera indispensable pour minimiser les risques de récurrence.

### Acné du tronc

L'acné du tronc, touchant la poitrine, le dos et/ou les épaules, concerne plus de 50 % des patients présentant de l'acné.

Les études sur l'acné se concentrent souvent sur le visage et peu s'intéressent aux caractéristiques et à la prise en charge de l'acné du tronc. Les patients omettent souvent de mentionner leurs lésions du tronc et cette forme d'acné est le plus souvent sous-diagnostiquée et sous-traitée [17]. Cela explique les séquelles à type de cicatrices chéloïdes, atrophiques ou de troubles pigmentaires résiduels (fig. 6).

L'étude récente de Khammari *et al.* sur l'évolution de nodules non traités chez 23 patients (89 % d'hommes, âge moyen 25 ans) présentant une acné nodulaire sévère du dos montre que 77,3 % des lésions évoluent vers des cicatrices atrophiques en 4 semaines. Cela souligne que l'intensité de l'inflammation, plus que la durée d'évolution, est en cause dans l'évolution cicatricielle des nodules du dos [18]. Un traitement adapté et précoce est donc nécessaire.

Comme pour l'acné du visage, la combinaison rétinoïde topique et agent antimicrobien est logique pour tout patient présentant une acné du tronc. Cependant, certaines considérations doivent être prises en compte : accessibilité des lésions, large surface à traiter exposant davantage au risque d'antibiorésistance, et décoloration des vêtements et de la literie pouvant constituer un frein au traitement.

Un nouveau rétinoïde topique, le trifarotène, a été mis sur le marché récemment



Fig. 6 : Cicatrices du tronc.



et offre une option thérapeutique intéressante dans cette localisation [19, 20].

En cas d'acné sévère nodulaire du tronc, l'isotrétinoïne apparaît être le traitement de choix, mais les résultats thérapeutiques peuvent être moins bons que pour l'acné du visage.

### Acnés récidivantes ou ne répondant pas aux traitements : rôle de l'exposome

La fréquence des récides d'acné est en augmentation sans raison véritablement connue. Une histoire familiale d'acné est souvent retrouvée chez les patients présentant des récides d'acné. Une étude non interventionnelle, incluant des patients acnéiques de plus de 15 ans consultant spontanément un dermatologue, a été réalisée par Dréno *et al.* sur la base de réponses à un questionnaire en ligne. 1 048 questionnaires ont été recueillis avec une prédominance de réponses féminines (73 %). La fréquence globale des récides d'acné était de 44 % mais apparaissait être génération-dépendante : 39,9 % chez les patients acnéiques de moins de 20 ans et 53,3 % chez les patients de plus de 20 ans. Par ailleurs, chez les patientes présentant une acné tardive, 62 % présentaient une acné récidivante [21].

Des facteurs environnementaux peuvent influencer l'évolution de l'acné : la nutrition, les médicaments, notamment les traitements hormonaux, les polluants dont le tabagisme, les facteurs climatiques, les facteurs psychologiques et les facteurs physiques de frottement. La somme de ces facteurs correspond à l'exposome qui influence la survenue, la durée, la sévérité de l'acné et la réponse au traitement [14].

Les récides d'acné ont un impact sur la qualité de vie et sont significativement associées à un absentéisme plus marqué et à une perte de productivité.

## POINTS FORTS

- Acné et hidradénite suppurée ont une proximité clinique et physiopathologique.
- Il est important de différencier acné *fulminans* et acné *conglobata*.
- En cas d'aggravation d'une acné sévère sous isotrétinoïne, il faut savoir penser à une atteinte faciale de maladie de Verneuil.
- L'exposome joue un rôle dans les acnés récidivantes ou persistantes.

### Acnés chez l'immunodéprimé

20 à 25 % des patients transplantés traités par immunosuppresseurs développent de l'acné. Son aspect clinique est différent de celui de l'acné classique. Elle est plus fréquente chez les hommes. Elle apparaît quelques semaines après la mise en route des immunosuppresseurs. Les médicaments les plus fréquemment responsables sont les corticoïdes *per os* et la ciclosporine. Le sirolimus peut être responsable d'acné inflammatoire touchant essentiellement les zones séborrhéiques du visage et du cuir chevelu. Le tacrolimus et le mycophénolate mofétil sont également responsables de lésions folliculaires acnéiformes.

Le traitement de ces acnés n'est pas toujours simple et repose en première intention sur des topiques : rétinoïdes topiques ou peroxyde de benzoyle (PBO).

Il n'y pas d'interaction rapportée entre cyclines et immunosuppresseurs mais peu d'études ont évalué l'efficacité des antibiotiques dans ce contexte. Le risque d'antibiorésistance est à prendre en compte chez ces patients fragiles.

Dans les cas d'acnés sévères, l'isotrétinoïne peut être discutée. Aucune modification des dosages sériques de ciclosporine et sirolimus n'a été mise en évidence sous isotrétinoïne.

Cependant, des cas d'hyperlipidémie, d'hépatotoxicité et de pancréatite ont été rapportés. Une concertation est donc indispensable entre le dermatologue et le médecin transplanteur pour la décision thérapeutique.

Des cas particuliers de dystrophie folliculaire se présentant sous forme de lésions papuleuses du visage avec spicules cornés sont rapportés chez des patients immunodéprimés : il s'agit de trichodysplasie spinulosique, qui peut être un diagnostic différentiel à évoquer devant une éruption acnéiforme du visage dans un contexte d'immunosuppression (*fig. 7*). Cette pathologie est associée à la présence d'un polyomavirus TSPyV. Le traitement est souvent difficile et fait appel au valganciclovir ou au cidofovir [22].



Fig. 7 : Trichodysplasie spinulosique.

## Revue générale

### Conclusion

Alors que l'acné est généralement simple à diagnostiquer et à traiter, certains patients présentent des formes d'acné rares, dans un contexte de syndrome à définir, ou difficiles à traiter comme c'est le cas des acnés fulminans ou conglobata. Une discussion entre le patient et le dermatologue, expliquant le type d'acné et les possibilités de traitements, contribue à optimiser la prise en charge de ces acnés difficiles. Un suivi au long cours est indispensable.

### BIBLIOGRAPHIE

1. GREYWAL T, ZAENGLEIN AL, BALDWIN HE *et al.* Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:109-117.
2. MASSA AF, BURMEISTER L, BASS D *et al.* Acne Fulminans: Treatment Experience from 26 Patients. *Dermatology*, 2017; 233:136-140.
3. BOCQUET-TRÉMOUREUX S, CORVEC S *et al.* Acne fulminans and Cutibacterium acnes phylotypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:827-833.
4. PINK A, ANZENGRUBER F, NAVARINI AA. Acne and hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*, 2018;178:619-631.
5. WERTENTEIL S, STRUNK A, GARG A. Overall and subgroup prevalence of acne vulgaris among patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:e131-e132.
6. RAVN JORGENSEN AH, RING HC, THOMSEN SF. Acne vulgaris in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:e129-e130.
7. DESSINIOTI C, KATSAMBAS A. Difficult and rare forms of acne. *Clin Dermatol*, 2017; 35:138-146.
8. REVUZ J, POLI F. Acne conglobata: fact or fiction? *Ann Dermatol Venereol*, 2019; 146:1-3.
9. GALLAGHER CG, KIRTH SK, COTTER CC *et al.* Could isotretinoin flare hidradenitis suppurativa? A case series. *Clin Exp Dermatol*, 2019;44:777-780.
10. POLI F, REVUZ J. Acne flare on isotretinoin: A pointer to diagnosis of hidradenitis suppurativa. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:4-8.
11. LITAIE M, RABOUDI A, ZEGLAOUI F. Facial Hidradenitis suppurativa: A potential mimicker of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2019;S0190-9622(19)30796-0.
12. AGUT-BUSQUET E, ROMANI J, RIBERA M *et al.* Hidradenitis suppurativa of the nape: description of an atypical phenotype related to severe early-onset disease in men. *J Dermatol*, 2019;46:149-153.
13. LIU S, TANG M, CAO Y *et al.* Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: review and update. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2020;12: 1759720X20912865.
14. DRENO B, BETTOLI V, ARAVIA-SKAIA *et al.* The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32: 812-819.
15. SERINI SM, CANNIZZARO MV, DATOLA A *et al.* The efficacy and tolerability of 5-aminolevulinic acid 5% thermosetting gel photodynamic therapy (PDT) in the treatment of mild-to-moderate acne vulgaris. A two-center prospective assessor-blinded, proof-of-concept study. *J Cosmet Dermatol*, 2019;18:156-162.
16. NICKLAS C, RUBIO R, CÁRDENAS C *et al.* Comparison of efficacy of aminolevulinic acid photodynamic therapy vs. adapalene gel plus oral doxycycline for treatment of moderate acne vulgaris-A simple, blind, randomized, and controlled trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2019;35:3-10.
17. DEL ROSSO JQ, STEIN-GOLD L, LYNDE C *et al.* Truncal acne: A neglected entity. *J Drugs Dermatol*, 2019;18:205-1208.
18. KHAMMARI A, BLANCHET-RETHORÉ S, BOURDES V *et al.* Evolution and duration of nodules in severe nodular acne of the back: Results from four-week non interventional prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:601-607.
19. BLUME-PEYTAU U, FOWLER J, KEMENY L *et al.* Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 µg/g cream, a first-in-class RAR-γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:166-173.
20. TAN J, THIBOUTOT D, POPP G *et al.* Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 µg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1691-1699.
21. DRENO B, BORDET C, SEITE S *et al.*; 'Registre Acné' Dermatologists. Acne relapses: impact on quality of life and productivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:937-943.
22. SHAH PR, ESAA FS, GUPTA P *et al.* Trichodysplasia Spinulosa Successfully Treated with Adapalene 0.1% Gel and Oral Valganciclovir in a Renal Transplant Recipient. *JAAD Case Rep*, 2020;6:23-25.

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

### Actualités d'Almirall en Europe

Almirall a annoncé en juillet 2021 le lancement prochain en Europe de deux nouveaux médicaments topiques venant compléter son portefeuille de solutions thérapeutiques :

>>> Klisyri (tirbanibuline) a été approuvé par la Commission européenne pour le traitement topique de la kératose actinique du visage et du cuir chevelu chez l'adulte. La tirbanibuline est un nouvel inhibiteur topique des microtubules doté d'un mécanisme d'action antiprolifératif sélectif. Il représente une avancée dans le traitement de la kératose actinique en raison de son protocole de traitement court – une application par jour pendant 5 jours –, de son efficacité et de son profil de sécurité.

>>> Wyzora (calcipotriol et bétaméthasone) est indiqué pour le traitement topique du psoriasis vulgaire léger à modéré, y compris le psoriasis du cuir chevelu, chez l'adulte. Il s'agit d'une crème qui combine les effets pharmacologiques du calcipotriol hydraté en tant qu'analogue synthétique de la vitamine D3 et du dipropionate de bétaméthasone en tant que corticoïde synthétique, favorisant des effets anti-inflammatoire et antiprolifératif plus importants que les composants seuls.

J.N.

D'après un communiqué de presse du Laboratoire Almirall

## ■ Revues générales

# Recommandations des traitements systémiques du psoriasis modéré à sévère : impact sur les habitudes de prescription et actualités

**RÉSUMÉ :** Les premières recommandations françaises du psoriasis ont permis de faire une synthèse des stratégies thérapeutiques dans le psoriasis en plaques mais également dans les formes particulières de psoriasis et en fonction des comorbidités associées. Mais avec l'évolution rapide des biothérapies dans cette indication, ces recommandations sont déjà "anciennes".

Dans cet article, nous discuterons de l'actualité des recommandations françaises et de la publication récente des nouvelles recommandations européennes.



**A. VILLANI**

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

Les premières recommandations françaises sur l'utilisation des traitements systémiques chez les patients adultes atteints de psoriasis modéré à sévère ont été officiellement publiées début 2019 dans le journal de la *European Academy of Dermatology and Venereology* (JEADV) et dans les *Annales de Dermatologie et Vénéréologie* [1, 2]. En plus d'apporter un algorithme des traitements systémiques chez les patients sans comorbidités (**fig. 1**), ces recommandations se distinguaient des précédentes en proposant des fiches et une hiérarchisation des traitements pour, d'une part, la plupart des comorbidités associées au psoriasis et, d'autre part, les formes particulières de psoriasis (unguéal, pustuleux, etc.).

Après la publication de ces recommandations, plusieurs questions se posent :  
 – ont-elles une influence sur la pratique ?  
 – quand deviennent-elles obsolètes et quand les mettre à jour ?

Le but de cette revue est de faire le point sur l'impact des recommandations fran-

çaises sur les prescriptions de traitements biologiques et sur leurs actualités avec l'arrivée des nouvelles recommandations européennes, la mise à jour des recommandations françaises et le lancement de l'application Chronoreco.

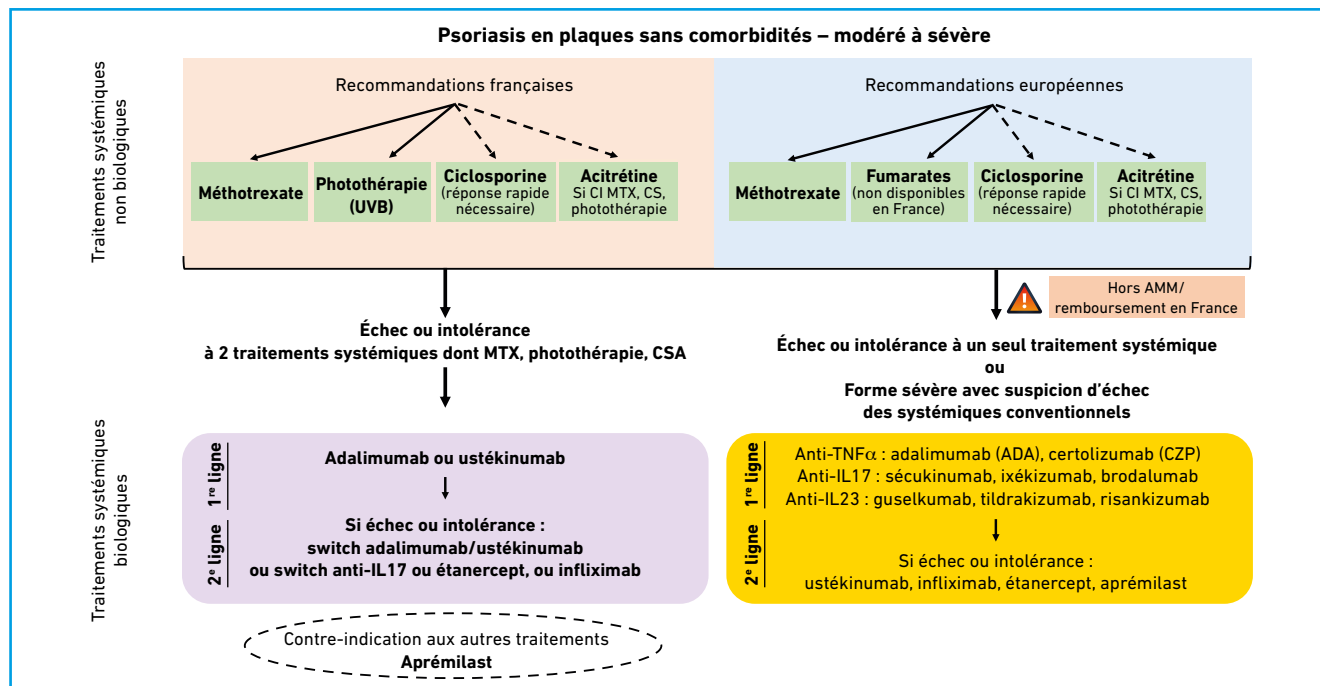
### Influence des recommandations françaises sur la prescription des traitements biologiques

Afin d'évaluer l'impact de la publication des recommandations françaises sur les habitudes de prescription des dermatologues français, une série de questions cherchant à déterminer les intentions de prescription a été réalisée avant et après publication [3]. Ce questionnaire a été envoyé aux dermatologues hospitaliers français *via* la liste de diffusion de la Société française de dermatologie (SFD).

Il était constitué de 3 cas cliniques :

- patient adulte avec psoriasis cutané modéré à sévère sans comorbidité et sans atteinte articulaire ;
- avec atteinte articulaire modérée ;
- avec atteinte articulaire sévère.

## Revue générale



**Fig. 1 :** Algorithme principal des recommandations françaises et comparaison avec celui des recommandations européennes. Adapté de [2] et [4]. Il est important de noter que la prescription des biothérapies après échec ou intolérance d'un systémique conventionnel, ou encore le passage d'emblée aux biothérapies, n'est pas conforme à l'AMM/remboursement en France.

Tous les patients présentés étaient en échec d'au moins 2 traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, ciclosporine, acitrétine, photothérapie). Pour chaque cas, les dermatologues devaient choisir leur traitement biologique de 1<sup>re</sup> intention, puis de 2<sup>e</sup> intention en cas d'échec.

Cette enquête a été envoyée par courriel à 1 085 dermatologues avant la publication officielle des recommandations françaises, puis 6 mois après. 116 dermatologues ont répondu à la première enquête, 115 à la seconde. 94 % des dermatologues ayant répondu à la 2<sup>e</sup> enquête ont déclaré avoir eu accès aux recommandations. Les principales sources d'information étaient le congrès annuel de la SFD (33,0 %), les *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* (29,4 %), le *JEADV* (14,7 %), le site internet de la SFD (11,0 %) et celui du groupe de recherche sur le psoriasis (6,4 %).

>>> Pour le cas clinique de psoriasis cutané modéré à sévère sans atteinte arti-

culaire, les molécules les plus prescrites avant publication des recommandations étaient l'apremilast (28,2 %), l'adalimumab (25,6 %), l'ustékinumab (20,5 %), l'adalimumab/biosimilaire (10,3 %), le sécukinumab (7,7 %), l'étanercept/biosimilaire (5,1 %) et l'ixélikumab (2,6 %). L'étanercept, l'infliximab, l'infliximab/biosimilaire et le brodalumab n'ont pas été rapportés en 1<sup>re</sup> ligne. Après la publication des recommandations, la prescription d'apremilast était réduite à 11,9 % ( $p = 0,02$ ; test du  $\chi^2$ ) et la prescription d'adalimumab biosimilaire avait augmenté à 28,8 % ( $p = 0,01$ ; test du  $\chi^2$ ) (fig. 2). L'adalimumab biosimilaire (28,8 %), l'ustékinumab (28,8 %) et l'adalimumab (18,6 %) ont été les agents biologiques les plus prescrits en 1<sup>re</sup> ligne. Le guselkumab a été approuvé après la publication des recommandations françaises et a été rapporté comme traitement de 1<sup>re</sup> ligne par 6,4 % des dermatologues. Les molécules les plus prescrites en 2<sup>e</sup> ligne étaient l'ustékinumab et le sécukinumab avant et après publication des recommandations,

avec une augmentation des prescriptions pour les deux molécules (respectivement de 20,5 à 26,6 % et de 17,9 à 22,0 % ;  $p > 0,05$ ).

>>> Pour les cas cliniques avec atteinte articulaire modérée et sévère, les biothérapies les plus prescrites en 1<sup>re</sup> intention étaient les anti-TNFα, puis les anti-IL17 en 2<sup>e</sup> intention. Après publication des recommandations, les anti-TNFα et les anti-IL17 restent les molécules les plus prescrites et on notera simplement une réduction des intentions de prescription d'ustékinumab en 2<sup>e</sup> ligne.

Ces résultats suggèrent une adhésion aux recommandations françaises avec la prescription majoritaire en 1<sup>re</sup> intention de l'adalimumab ou de l'ustékinumab, la majoration de prescription des biosimilaires et la réduction des prescriptions d'apremilast en 1<sup>re</sup> intention. La principale limite de cette étude réside dans le fait qu'il ne s'agit que d'un recueil d'intentions de prescription et non d'un recueil des prescriptions réelles.



TRAITEMENT CUTANÉ DE L'ACNÉ VULGAIRE DU VISAGE ET/OU DU TRONC EN PRÉSENCE  
DE NOMBREUX COMÉDONS, PAPULES ET PUSTULES CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS DE 12 ANS ET PLUS

# DANS L'ACNÉ IL N'Y A PAS QUE LE VISAGE



**52% DES PATIENTS AVEC DE L'ACNÉ SUR LE VISAGE ONT DE L'ACNÉ  
SUR LE TRONC. 78% D'ENTRE EUX VEULENT AUSSI LA TRAITER <sup>(1)</sup>**

- Double action : anti-inflammatoire et anti-rétentionnelle <sup>(2)</sup>

**NOUVEAU TRAITEMENT**

Liste I • Non remb.Sec.Soc. • Non agréé coll.

**Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné** : l'utilisation du peroxyde de benzoyle ou d'un rétinéoïde local est recommandée pour les acnés très légères (grade 1), la combinaison peroxyde de benzoyle + rétinéoïde local est recommandée pour le traitement des acnés légères (grade 2), moyenne (grade 3) associée ou non à une cycline per os, et sévères (grade 4) en association avec une cycline per os <sup>(3)</sup>

Pour une information complète, consultez le RCP du produit sur la base de données publique du médicament <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

1. Del Rosso JQ, et al. J Drugs Dermatol 2007 ; 6:597-600-2. Résumé des Caractéristiques du Produit Akलिए 0,005%

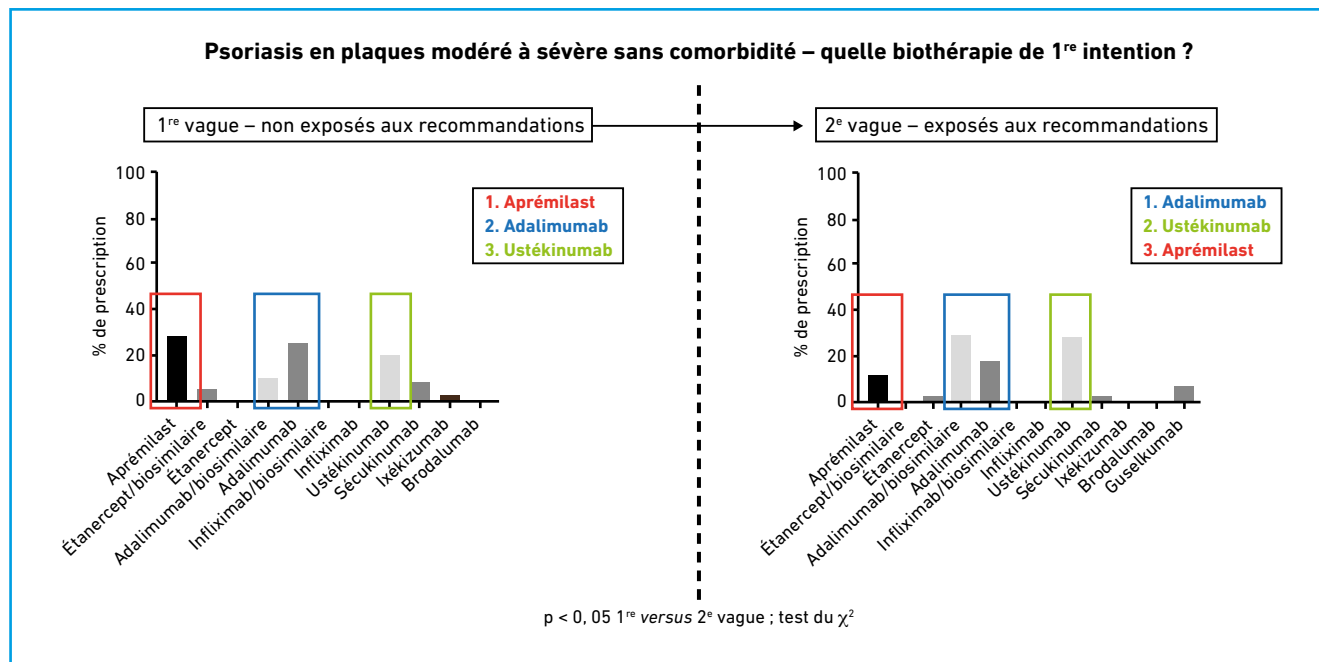
3. Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné : "traitement par voie locale et générale" élaborées par la SFD et labélisées par la HAS le 10 juin 2015

 **GALDERMA**

CHANGER LEUR HISTOIRE

  
**AKLIEF®**  
(trifarotene)  
0,005%, Crème

## Revue générale



**Fig. 2 :** Évolution des intentions de prescription avant et après publication des recommandations françaises. L'aprémilast est surligné en rouge, l'adalimumab en bleu, l'ustékinumab en vert. Les 3 classes les plus citées sont listées par ordre de fréquence avant et après publication des recommandations.

### Mise à jour et Chronoreco

Les recommandations françaises ont maintenant plus de 2 ans et de nombreuses molécules ont depuis intégré le marché des biothérapies, notamment les anti-IL23, changeant considérablement le paradigme thérapeutique et rendant *de facto* ces recommandations obsolètes. Une mise à jour est donc en cours par le Centre de preuves en dermatologie. Dans l'intervalle, le praticien pourra utiliser la nouvelle application Chronoreco mise à disposition par la SFD (<https://chronoreco.sfdermato.org/>).

Cette application est alimentée par les recommandations des groupes thématiques et du Centre de preuves en dermatologie de la SFD. Elle permet de fournir des recommandations thérapeutiques en seulement quelques clics après avoir renseigné les principales caractéristiques de son patient, notamment pour le psoriasis, mais également pour l'hydradénite suppurée, la dermatite atopique, le lichen plan, etc. Dans le cas du psoriasis, on peut obtenir une recommandation

adaptée en fonction des comorbidités renseignées pour chaque patient.

### Recommandations européennes et comparaison avec les recommandations françaises

Les recommandations européennes ont été publiées en deux parties en novembre 2020 [4] et février 2021 [5]. La première partie décrivait les principaux traitements et un algorithme de hiérarchisation des traitements systémiques puis des biothérapies dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte sans comorbidité (**fig. 1**). Dans la seconde partie, les auteurs décrivent les spécificités du choix thérapeutique en fonction des principales comorbidités (grossesse, tuberculose, maladies cardiovasculaires, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, rhumatisme psoriasique).

On notera plusieurs différences notables entre les algorithmes des recommandations françaises et européennes :

- la possibilité de passer à une biothérapie après échec d'un seul traitement systémique dans les recommandations européennes (attention, hors AMM/remboursement en France) ;
- la possibilité de passer à une biothérapie d'emblée en cas d'atteinte sévère dont on pense qu'elle ne répondra pas aux traitements systémiques conventionnels (attention, hors AMM/remboursement en France) ;
- au sein des anti-TNF $\alpha$ , seuls l'adalimumab et le certolizumab pegol sont proposés en 1<sup>re</sup> ligne de biothérapies (les recommandations françaises ne proposaient que l'adalimumab mais le certolizumab n'était pas encore disponible lors de leur rédaction) ;
- les anti-IL17 et les anti-IL23 sont proposés en 1<sup>re</sup> ligne de biothérapies dans les recommandations européennes. Les anti-IL17 étaient proposés en 2<sup>e</sup> ligne dans les recommandations françaises et les anti-IL23 n'étaient pas disponibles ;
- l'ustékinumab n'est proposé qu'en 2<sup>e</sup> ligne alors qu'il était proposé en 1<sup>re</sup> ligne dans les recommandations françaises ;

## POINTS FORTS

- Les recommandations françaises ont été publiées début 2019 et une mise à jour est en cours d'élaboration.
- Une étude suggère une bonne adhésion à ces recommandations avec évolution des prescriptions.
- Les recommandations françaises proposent l'adalimumab et l'ustékinumab en 1<sup>re</sup> ligne de biothérapies mais datent de 2019 et n'intégraient pas les anti-IL23.
- Les recommandations européennes 2020 proposent l'adalimumab ou le certolizumab, ou les anti-IL23, ou les anti-IL17 en 1<sup>re</sup> ligne de biothérapies.

– l'aprémilast est proposé en 2<sup>e</sup> ligne dans les recommandations européennes et en cas de contre-indication aux biothérapies dans les recommandations françaises ;

– dans les néoplasies, l'aprémilast est proposé avant les biothérapies dans les recommandations européennes ;

– dans les maladies inflammatoires de l'intestin, les anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, infliximab ou certolizumab) et l'ustékinumab sont proposés en 1<sup>re</sup> intention sans passer par la case traitement systémique conventionnel (méthotrexate ou ciclosporine). Viennent ensuite les anti-IL23. Les anti-IL17 restent fortement déconseillés dans cette indication du fait du risque élevé d'aggravation sous traitement ;

– absence de hiérarchisation spécifique en cas de patients avec facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, syndrome métabolique) dans les recommandations européennes. Dans les recommandations françaises, les anti-TNF $\alpha$  étaient recommandés en 1<sup>re</sup> intention avant l'ustékinumab ou les anti-IL17. Sur ce point, il est d'ailleurs intéressant de noter la publication récente de Poizeau F *et al.* qui montre une élévation du risque

d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients à haut risque cardiovasculaire traités par ustékinumab [6].

### Conclusion

En attendant la mise à jour des recommandations françaises et de l'outil Chronoreco, les recommandations européennes intègrent l'ensemble des molécules récentes et proposent également une hiérarchisation des traitements dans la plupart des situations particulières (formes cliniques, comorbidités). Comparativement aux recommandations françaises, qui proposaient l'adalimumab ou l'ustékinumab en 1<sup>re</sup> ligne de biothérapie, les recommandations européennes proposent les anti-IL23 ou les anti-IL17, ou l'adalimumab, ou le certolizumab.

Enfin, pour aider le clinicien à faire le tri dans les différents traitements, on peut citer le travail de la revue *Cochrane* sur les traitements systémiques du psoriasis qui a été récemment mis à jour par Sbidian E *et al.* [7] : ce travail de méta-analyse en réseau fait notamment

la synthèse des différents traitements systémiques et des biothérapies en prenant en compte l'efficacité selon le score PASI 90 et la tolérance.

### BIBLIOGRAPHIE

1. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.*; Psoriasis Research Group of the French Society of D. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:464-483.
2. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.*; Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie [French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults]. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:429-439.
3. VILLANI AP, AMATORE F, TAUBER M *et al.* Impact of the French guidelines on the prescribing habits of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e747-e748.
4. NAST A, SMITH C, SPULS PI *et al.* EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2461-2498.
5. NAST A, SMITH C, SPULS PI *et al.* EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:281-317.
6. POIZEAU F, NOWAK E, KERBRAT S *et al.* Association Between Early Severe Cardiovascular Events and the Initiation of Treatment With the Anti-Interleukin 12/23p40 Antibody Ustekinumab. *JAMA Dermatol*, 2020;156:1208-1215.
7. SBIDIAN E, CHAIMANI A, GARCIA-DOVAL I *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021;4:CD011535.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultant pour AbbVie, Almirall, Janssen, LEO Pharma, Lilly, Novartis, UCB.

## I Revues générales

# Signes cutanés des hémopathies

**RÉSUMÉ :** Les manifestations cutanées au cours d'une hémopathie sont très nombreuses et très variées. L'apparition de lésions spécifiques ou d'une dermatose satellite peut révéler une hémopathie jusque-là inconnue ou indiquer l'aggravation d'une hémopathie jusque-là stable.

À cause de la neutropénie, les signes d'infection cutanée sont parfois faussement rassurants. La prise en charge doit être précoce et approfondie. Les toxidermies sont plutôt cytotoxiques. L'exanthème maculopapuleux a un diagnostic étiologique laborieux, pouvant révéler une virose, une réaction médicamenteuse, une lymphadénopathie angio-immunoblastique ou le rejet aigu d'une greffe de moelle.



**B. SOUTOU<sup>1</sup>, S. ARACTINGI<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Faculté de Médecine, Université Saint-Joseph. Service de Dermatologie, Hôtel-Dieu de France, BEYROUTH (Liban).

<sup>2</sup>Faculté de médecine, Université de Paris. Service de Dermatologie, Hôpital Cochin Tarnier, PARIS. Équipe Biologie cutanée, Inserm Institut Cochin et Université de Paris, PARIS.

Les signes cutanés qui peuvent révéler une hémopathie ou en marquer l'évolution sont très nombreux et très variés. Une prise en charge rapide demeure toutefois impérative. Cela requiert une approche claire et efficace. Nous proposons ici une démarche simple et condensée à travers quatre objectifs pratiques :

- reconnaître une localisation cutanée spécifique d'une hémopathie maligne ;
- suspecter une dermatose d'accompagner une hémopathie sous-jacente ;
- gérer une infection cutanée au cours d'une hémopathie maligne ;
- identifier les réactions iatrogènes au cours d'une hémopathie.

### Reconnaître une localisation cutanée spécifique d'une hémopathie maligne

La lésion est dite spécifique car un infiltrat dermique dense de cellules hématopoïétiques malignes y est trouvé. Les cellules myéloïdes proviennent de la moelle osseuse *via* la circulation sanguine. Les cellules lymphoïdes proviennent des différents tissus lymphoïdes du corps, y compris la peau. Toutefois, les lymphomes primitivement cutanés ne seront pas abordés ici.

### 1. Localisations cutanées spécifiques des hémopathies myéloïdes

Typiquement, ce sont des infiltrations nodulaires érythémato-violacées sans signes épidermiques, de taille et de nombre variables, apparaissant en quelques jours à semaines (**fig. 1**). Une biopsie cutanée, un hémogramme et un frottis sanguin doivent être réalisés soit pour révéler une hémopathie jusque-là inconnue, soit pour diagnostiquer une métastase cutanée aggravant en conséquence le pronostic. Le plus souvent, il s'agit d'une leucémie aiguë myéloïde de type 4 (myélomonocytaire) ou de type 5 (monoblastique). On parle d'*aleukemic leukemia cutis* quand le sang périphérique et la moelle osseuse ne sont pas encore envahis ; une leucémie myéloïde



**Fig. 1 :** Localisation cutanée spécifique d'une leucémie aiguë myéloïde myélomonocytaire.



## PSORIASIS EN PLAQUES

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

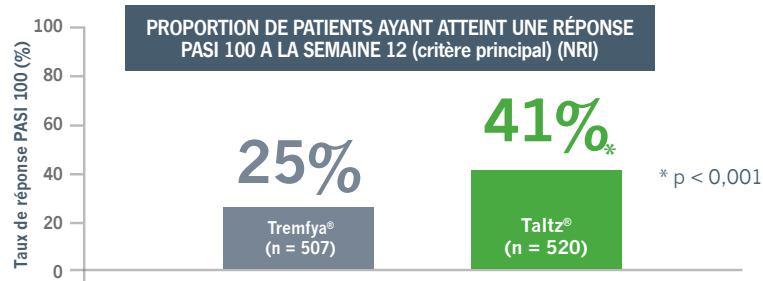
### Place dans la stratégie thérapeutique :

Taltz® est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :  
– un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie  
– et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.<sup>(2)</sup>

## NOUVELLE PUBLICATION : ÉTUDE IXORA-R

ÉTUDE COMPARATIVE D'IXEKIZUMAB VERSUS GUSELKUMAB CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN PSORIASIS EN PLAQUES MODÉRÉ À SÉVÈRE : ÉTUDE RANDOMISÉE, EN DOUBLE-AVEUGLE, ÉVALUANT L'EFFICACITÉ, LA TOLÉRANCE ET LA RAPIDITÉ D'ACTION À LA SEMAINE 12.

**Supériorité démontrée de Taltz® vs Tremfya® sur le PASI 100 à la semaine 12 (critère principal) (NRI)**



### MÉTHODOLOGIE (3)

IXORA-R est une étude de phase IV, Head-to-Head, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, d'une durée de 24 semaines comparant l'efficacité, la tolérance et la rapidité d'action entre un anti-IL-17A (Taltz®, ixekizumab) et un anti-IL-23/p19 (Tremfya®, guselkumab) chez des 1027 patients atteints d'un psoriasis en plaques modéré à sévère ayant eu un échec, une contre-indication ou une intolérance à au moins un traitement systémique (incluant ciclosporine, méthotrexate ou photothérapie) apparu depuis au moins 6 mois avec un pourcentage de la surface corporelle atteinte ≥ 10 %, un score sPGA ≥ 3, un PASI ≥ 12 et candidats à la photothérapie et/ou à un traitement systémique. Les résultats du critère principal présentés sont à 12 semaines.

### TOLÉRANCE À LA SEMAINE 24 (4)

| Effets indésirables (EI), n (%)                 | Tremfya®<br>(n = 506) | Taltz®<br>(n = 519) | Effets indésirables (EI), n (%)                              | Tremfya®<br>(n = 506) | Taltz®<br>(n = 519) |
|-------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| <b>EI</b>                                       |                       |                     | <b>EI d'intérêt particulier (suite)</b>                      |                       |                     |
| • Légers                                        | 286 (57)              | 323 (62)            | – Opportunistes                                              | 1 (0,2)               | 5 (1)               |
| • Modérés                                       | 166 (33)              | 181 (35)            | > Candidoses mucocutanées                                    | 0                     | 3 (0,6)             |
| • Sévères <sup>a</sup>                          | 99 (20)               | 124 (24)            | > Herpès zoster                                              | 1 (0,2)               | 2 (0,4)             |
|                                                 | 21 (4)                | 18 (3)              | > Tuberculose réactivée                                      | 0                     | 0                   |
| <b>EI ayant entraîné un arrêt de traitement</b> | 8 (2)                 | 15 (3)              | • Dépression                                                 | 7 (1)                 | 5 (1)               |
| <b>EI graves</b>                                | 16 (3)                | 18 (3)              | • Cancers                                                    | 3 (0,6)               | 4 (0,8)             |
| <b>Décès</b>                                    | 0                     | 0                   | • Réactions allergiques                                      | 13 (3)                | 19 (4)              |
| <b>EI fréquents (≥ 3%)</b>                      |                       |                     | – Anaphylaxie potentielle <sup>c</sup>                       | 1 (0,2)               | 0                   |
| • Infection des voies respiratoires supérieures | 41 (8)                | 40 (8)              | • Réactions au site d'injection <sup>d</sup>                 | 19 (4)                | 67 (13)             |
| • Rhinopharyngites                              | 27 (5)                | 34 (7)              | – Sévères <sup>e</sup>                                       | 0                     | 0                   |
| • Réactions au site d'injection <sup>b</sup>    | 6 (1)                 | 49 (9)              | • MACE <sup>f</sup>                                          | 2 (0,4)               | 4 (0,8)             |
| • Céphalées                                     | 15 (3)                | 22 (4)              | • Événements cérébrocardiovasculaires <sup>g</sup>           | 4 (0,8)               | 7 (1)               |
| • Diarrhées                                     | 17 (3)                | 16 (3)              | • Maladie inflammatoire chronique de l'intestin <sup>h</sup> | 0                     | 1 (0,2)             |
| <b>EI d'intérêt particulier</b>                 |                       |                     | – Maladie de Crohn <sup>h</sup>                              | 0                     | 1 (0,2)             |
| • Neutropénies                                  | 2 (0,4)               | 2 (0,4)             | – Rectocolite hémorragique <sup>i</sup>                      | 0                     | 0                   |
| • Infections                                    | 143 (28)              | 162 (31)            | • Événements hépatiques <sup>j</sup>                         | 8 (2)                 | 7 (1)               |
| – Sévères                                       | 2 (0,4)               | 2 (0,4)             |                                                              |                       |                     |

a. Les patients présentant plusieurs occurrences d'un même événement sont comptés dans la catégorie de sévérité la plus élevée. b. Les chiffres indiqués ici incluent seulement les EI avec le terme MedDRA de faible niveau « réactions au site d'injection ». c. L'anaphylaxie potentielle était liée à l'utilisation de l'amoxicilline. d. Les chiffres indiqués ici concernent le terme MedDRA de haut niveau « réactions au site d'injection », qui comprend plusieurs termes MedDRA de niveau inférieur, notamment, mais pas exclusivement, la réaction au site d'injection, la douleur au site d'injection, l'érythème au site d'injection, le gonflement au site d'injection, le prurit au site d'injection, l'inconfort au site d'injection, l'œdème au site d'injection et la chaleur au site d'injection. e. Adjudiqué positivement par un comité indépendant. f. Un cas de rectocolite hémorragique a été signalé pendant la période de suivi d'un patient qui avait reçu de l'ixekizumab. g. Patients présentant au moins un événement indésirable hépatique lié au traitement.

### PROFIL DE SÉCURITÉ DE TALTZ® (1)

Les effets indésirables (EI) rapportés de manière très fréquente (≥1/10) ont été des réactions au site d'injection (15,5 %) et des infections des voies respiratoires supérieures (16,4 %) (le plus souvent, rhinopharyngite).

Les effets indésirables rapportés de manière fréquente (≥ 1/100 < 1/10) ont été les infections fongiques à dermatophytes, l'herpès simplex (mucocutané), les douleurs oro-pharyngées, et les nausées.

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consulter le RCP

Pour une information complète sur le produit, vous pouvez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou la section « Médicaments et DM » sur le site internet du laboratoire lilly ([www.lilly.fr](http://www.lilly.fr)).

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

**TALTZ® est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2<sup>ème</sup> alinéa du code de la sécurité Sociale) et sa prescription doit se faire dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).**

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :** Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne, en rhumatologie ou en pédiatrie. Dans le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte, Taltz® est remboursé par la Sécurité Sociale à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la FIT) et agréé aux collectivités.

**MACE :** Major Adverse Cardiac Events ; **MedDRA :** Medical Dictionary for Regulatory Activities ; **NRI :** Non-Responder Imputation ; **PASI :** Psoriasis Area Severity Index ; **sPGA :** static Physician's Global Assessment  
1. Résumé des caractéristiques du produit Taltz®. 2. Taltz® : Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016. 3. Blauvelt A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab versus guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety, and speed of response from a randomized, double-blinded trial. 2019. doi: 10.1111/BJD.18851. 4. Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, et al. A Head-to-Head Comparison of Ixekizumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 24-Week Efficacy and Safety Results from a Randomised, Double-Blinded Trial. Br J Dermatol 2020;doi: 10.1111/bjd.19509.

## I Revues générales

surviendra quelques semaines à mois plus tard [1].

Des lésions spécifiques atypiques incluant bulles, nécrose, nouures, prurigo, *cutis verticis gyrata*, purpura, hématomes ou érosions muqueuses sont particulièrement fréquentes dans les syndromes myélodysplasiques, annonçant quasi constamment une transformation aiguë imminente [2]. De même, il faut évoquer une hémopathie myélomonocytaire chronique devant une infiltration violacée du nez, et un syndrome hyperéosinophilique devant des signes spécifiques aussi trompeurs qu'une vasculite cutanée ou des érosions pluri-orificielles [3].

### 2. Localisations cutanées spécifiques des hémopathies lymphoïdes

Typiquement, ce sont des tumeurs ou des nodules érythémateux avec parfois une nécrose au centre, de nombre variable. Le diagnostic se fait à l'aide de l'histologie, de l'immunohistochimie et des études de clonalité. Il s'agit le plus fréquemment de leucémies lymphoïdes chroniques T. Toutefois, trois situations trompeuses méritent d'être décrites :

– la lymphadénopathie angio-immunoblastique est un lymphome rare où des signes cutanés spécifiques sont inauguraux dans 1/3 des cas [4]. L'aspect est celui d'un exanthème maculopapuleux morbilliforme non spécifique mimant une toxidermie ou une dermatose virale (**fig. 2**). L'éruption se prolonge avec apparition progressive de signes généraux. L'aspect histologique initial d'un infiltrat lymphoïde et d'une hyperplasie vasculaire peut être aussi trompeur ;



**Fig. 2 :** Exanthème maculopapuleux morbilliforme dans une lymphadénopathie angio-immunoblastique.

– les lymphomes leucémiques liés au virus HTLV-1 présentent dans 40 à 70 % des cas une atteinte cutanée papulonodulaire diffuse évoluant parfois vers une érythrodermie [5] ;

– la leucémie lymphoïde chronique B peut curieusement infiltrer le derme des oreilles sous l'aspect d'une infiltration violine, sans toutefois indiquer une progression de l'hémopathie [6].

### Suspecter une dermatose d'accompagner une hémopathie sous-jacente

Une multitude de maladies cutanées très variées, survenant plus souvent de façon très variée idiopathique ou en association avec d'autres facteurs étiologiques, peuvent accompagner les hémopathies. On les appelle "dermatoses satellites", lesquelles, bien que clairement liées à l'hémopathie, n'ont pas de parallélisme constant dans l'évolution.

#### 1. Les dermatoses neutrophiliques

>>> **Le syndrome de Sweet** est idiopathique dans 2/3 des cas. Les hémopathies les plus rapportées en association sont les leucémies myéloïdes chroniques, les syndromes myélodysplasiques et le myélome [7]. La présence de bulles, l'atteinte des membres supérieurs et l'anémie sont évocatrices et l'histologie met en évidence un infiltrat particulier composé de neutrophiles matures normaux et de cellules myéloïdes immatures (**fig. 3**). Les facteurs de croissance et les rétinoides peuvent également induire un syndrome de Sweet chez des patients ayant une hémopathie myéloïde ; l'infiltrat sera plus riche en histiocytes. Devant tout syndrome de Sweet, la recherche d'une hémopathie doit se répéter tous les 6 mois, celle-ci pouvant survenir même 10 ans plus tard.

>>> **L'hidradénite eccrine neutrophilique** survient dans un contexte de leucémie myéloïde aiguë pendant ou après une aplasie médullaire chimio-induite, et doit être différenciée des infections



**Fig. 3 :** Syndrome de Sweet associé à une leucémie myéloïde chronique.

cutanées et des toxidermies, également fréquentes chez les patients leucémiques en aplasie [8].

>>> **Le pyoderma gangrenosum** peut s'associer dans environ 50 % des cas à une leucémie aiguë, un syndrome myélodysplasique ou myéloprolifératif, une dysglobulinémie monoclonale à immunoglobulines (Ig) A, avec ou sans myélome, et plus rarement un lymphome. Devant tout ulcère évocateur de *pyoderma gangrenosum*, il faut éliminer d'abord une cause infectieuse, puis une maladie sous-jacente associée.

>>> **L'erythema elevatum diutinum** est une maladie très rare qui peut être associée aux hémopathies myéloïdes ou à certaines gammopathies monoclonales, surtout de type IgA.

>>> **La pustulose sous-cornée**, ou syndrome de Sneddon et Wilkinson, est fréquemment associée à une gammopathie monoclonale à IgA, à rechercher annuellement tant qu'elle n'est pas retrouvée.

#### 2. Les signes vasculaires distaux

>>> **Les syndromes myéloprolifératifs** causent une hyperviscosité sanguine.

Un livedo réticulé non infiltré distal est possible et peut se compliquer d'ulcères. Une thrombophlébite superficielle peut survenir dans une polyglobulie. L'érythromélalgie, qui est un érythème paroxystique douloureux des extrémités après une exposition à la chaleur, doit faire rechercher après 40 ans une polyglobulie ou une thrombocythémie.

>>> **Les hémopathies myéloïdes** mais parfois lymphoïdes peuvent occasionner des vasculites cutanées isolées, souvent nodulaires et nécrotiques [9]. Les leucémies aiguës myéloïdes très hyperleucocytaires ( $> 100\,000$  blastes/mm<sup>3</sup>) peuvent exceptionnellement causer une livido acrale qui est une nécrose digitale consécutive à des thrombi de cellules myéloblastiques. Une coagulation intravasculaire disséminée, se manifestant par des plaques nécrotiques en "carte de géographie", est rapportée dans la leucémie myéloïde aiguë de type 3 (promyélocytaire).

>>> **Les proliférations lymphoïdes** peuvent s'associer à une cryoglobulinémie, parfois révélée par un phénomène de Raynaud ou une acrocyanose.

### 3. Les dermatoses bulleuses auto-immunes

>>> **Le pemphigus paranéoplasique** s'associe surtout à des proliférations lymphoïdes comme la leucémie lymphoïde chronique, les lymphomes et la maladie de Castleman. La mortalité devient précoce en présence d'une bronchiolite oblitérante ou d'anticorps anti-envoplakine [10].

>>> **La dermatose à IgA linéaire** a été rapportée en association avec des lymphomes hodgkiniens, des lymphomes non hodgkiniens et des hémopathies lymphoplasmocytaires.

>>> **La dermatite herpétiforme** pourrait s'associer un faible risque de lymphome non hodgkinien chez les patients ne respectant pas le régime sans gluten.

### 4. Divers

>>> **L'érythème annulaire** est une éruption maculopapuleuse annulaire progressivement centrifuge confluant en contours polycycliques, qui peut s'associer à un lymphome hodgkinien ou non, une leucémie aiguë myéloïde ou une maladie de Vaquez.

>>> **L'ichtyose acquise** est habituellement diffuse sur une peau d'odeur âcre avec diminution des sécrétions sudorales et sébacées. Elle peut être associée à un lymphome ou un myélome.

>>> Devant un **prurit généralisé sine materia** ou même un eczéma qui traîne, il convient d'interroger le patient sur l'existence de symptômes associés évocateurs de lymphome (amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes), de l'examiner soigneusement à la recherche de ganglions et d'hépatosplénomégalie, et de faire une radiographie du thorax [11]. La réapparition d'un prurit après rémission d'un lymphome doit faire rechercher une récurrence.

### 5. Les manifestations cutanées particulières aux gammopathies monoclonales

>>> **Les amyloses AL** sont des maladies systémiques graves formant des dépôts tissulaires de chaînes légères (souvent du type  $\lambda$ ) et pouvant s'associer à un myélome, une maladie de Waldenström, un lymphome B sécrétant ou une gammopathie monoclonale indéterminée. Les manifestations cutanées sont notées dans 29 à 40 % des cas. Il s'agit essentiellement d'un purpura prédominant aux plis et aux paupières, de papules cireuses et d'une macroglossie. D'autres signes sont plus rares tels qu'une fragilité cutanée, des bulles, une alopecie, des placards sclérodermiformes ou une onychoatrophie. La biopsie de la graisse sous-cutanée en peau saine permet un diagnostic précoce dans 95 % des cas.

>>> **Les cryoglobulinémies** monoclonales de type 1 (composant mono-



Fig. 4: Purpura au cours d'un myélome avec cryoglobulinémie monoclonale.

clonal pur) et de type 2 (mixtes dont l'un des composants est monoclonal) peuvent être associées aux syndromes lymphoprolifératifs. Les principales manifestations cutanées sont soit des acrosyndromes (acrocyanose, phénomène de Raynaud, nécrose des extrémités), soit des signes de vasculite (purpura pigmenté, nodules, urticaire, livedo, ulcères de jambe) (fig. 4).

>>> **Les xanthomes plans** sont exceptionnellement associés au myélome où une immunoglobuline monoclonale se lie à certaines lipoprotéines par son site anticorps et forme des complexes "immunoglobuline-lipoprotéines" qui se déposent anormalement dans la peau.

>>> **Des spicules kératosiques** essentiellement céphaliques (nez, oreille, cuir chevelu) sont liées à une gammopathie monoclonale bénigne ou un myélome.

### Gérer une infection cutanée au cours d'une hémopathie maligne

Au cours d'une hémopathie maligne, l'insuffisance médullaire, la corticothérapie, la chimiothérapie, l'antibiothérapie à large spectre, les voies veineuses

## Revue générale

### POINTS FORTS

- Les lésions cutanées spécifiques peuvent révéler une hémopathie ou indiquer la transformation aiguë d'un syndrome myélodysplasique.
- Les dermatoses neutrophiliques doivent faire rechercher une hémopathie maligne.
- En cas de neutropénie, aucune corrélation n'existe entre la présentation clinique d'une infection cutanée, sa gravité et le germe causal.
- L'exanthème maculopapuleux peut révéler une virose, une réaction médicamenteuse, une lymphadénopathie angio-immunoblastique ou le rejet aigu d'une greffe de moelle.

et les cathéters concourent au déficit immunitaire et à la fragilité cutanée. La neutropénie élargit le spectre des germes pathogènes et affaiblit l'intensité de la réaction inflammatoire. Les signes d'une infection cutanée grave peuvent ainsi apparaître bénins, différents de la séméiologie habituelle et faussement rassurants. Par conséquent, la corrélation demeure faible entre le germe causal, la présentation clinique et la gravité de l'infection.

En pratique, devant toute suspicion d'infection cutanée chez un patient en aplasie, il faut réaliser une biopsie et envoyer les prélèvements en bactériologie (examen direct et culture), en mycologie (examen direct et culture) et en anatomopathologie pour étude histologique et colorations spéciales de microbiologie (Grocott, Gram, *Periodic Acid Schiff* [PAS], May-Grünwald Giemsa, Ziehl).

Toutefois, ces considérations ne s'appliquent pas aux infections virales, lesquelles gardent la même présentation classique. De même, les infections fongiques disséminées peuvent être actuellement diagnostiquées par des tests immunochimiques non invasifs détectant des sucres parasitaires provenant de parois fongiques tels que les Elisa galactomannane et  $\beta$ -glucane [12].

#### 1. Les infections bactériennes

>>> Les **dermohypodermes bactériennes non nécrosantes** sont de loin les plus fréquentes. Elles sont souvent primitives, localisées, ou plus rarement secondaires à une septicémie avec des localisations simultanées multiples. Les germes sont plus variés que chez l'immunocompétent (streptocoque, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*). Des bulles hémorragiques sont fréquentes. L'évolution vers une nécrose profonde est possible.

>>> Les **dermohypodermes bactériennes nécrosantes** sont mono- ou polymicrobiennes. L'urgence chirurgicale dans un contexte de neutropénie et de thrombopénie nécessite une transfusion de globules blancs en plus des facteurs de croissance.

>>> L'**ecthyma gangrenosum** peut être primitif, souvent inguino-pelvien, ou secondaire à une septicémie à pyocyanique, de pronostic sombre.

>>> Les **septicémies bactériennes** peuvent se manifester par des papulopustules à halo purpurique, des nodules profonds ou de simples papules monomorphes peu nombreuses, tous à prédominance acrale.

>>> Les **folliculites** sont fréquentes, favorisées par l'alitement et la transpiration. Elles sont causées par *Staphylococcus aureus* et parfois par des bacilles Gram négatif.

#### 2. Les infections fongiques

Ces infections à germes opportunistes surviennent électivement en cas de neutropénie inférieure à  $500/\text{mm}^3$  et prolongée. Le contexte est celui d'une leucémie myéloïde avec des chimiothérapies lourdes ou une greffe de moelle. Il faut les suspecter typiquement après 2 semaines ou plus de neutropénie. *Candida albicans*, *tropicalis* ou *krusei* causent des septicémies [13]. Les signes cutanés ne sont pas constants mais parfois discrètement révélateurs. Ce sont des maculopapules monomorphes banales siégeant sur le front, les mains et les pieds.

>>> L'**aspergillose** peut être primitivement cutanée autour d'un point de perfusion, caractérisée par une plaque nécrotique avec un liseré érythémateux inconstant, ou secondaire hématogène causant des papulonodules violacés, des bulles hémorragiques et des ulcères nécrotiques.

>>> Les **fusarioses** se caractérisent par des nodules érythémateux profonds, douloureux, évoluant vers une nécrose centrale dans un contexte d'altération grave de l'état général.

#### 3. Les infections parasitaires

La **gale** est profuse et hyperkératosique avec des croûtes remplies de milliers de sarcoptes atteignant même le cuir chevelu et les oreilles.

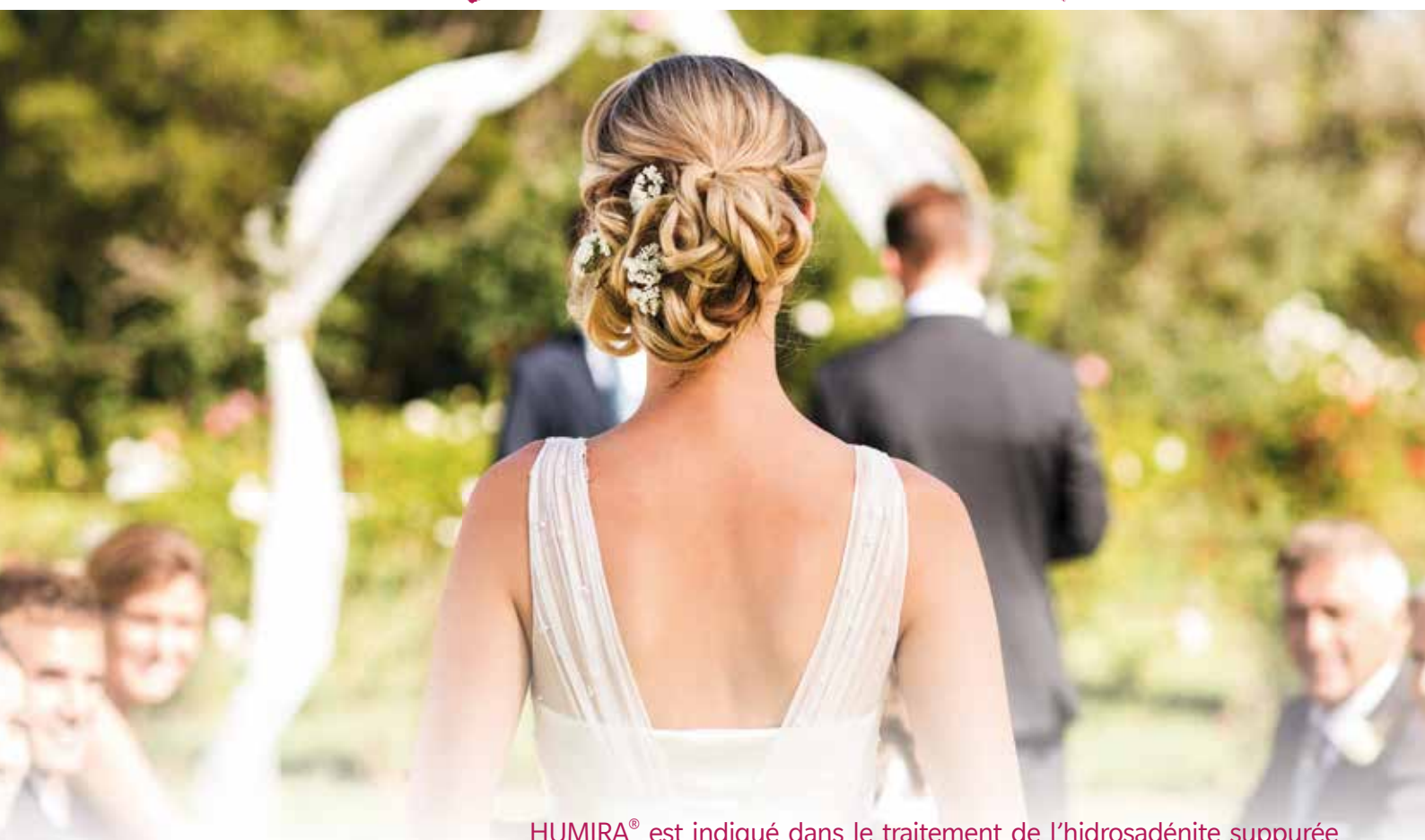
#### 4. Les infections virales

>>> Les réactivations des **herpès simplex** sont très fréquentes, prenant l'aspect d'ulcérations cutanéomuqueuses indolentes plus orofaciales que génito-anales. Il faut rechercher une hépa-



# Hidrosadénite suppurée active modérée à sévère

## Parce que la vie n'attend pas



HUMIRA® est indiqué dans le traitement de l'hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'hidrosadénite suppurée (HS).<sup>1</sup>

*Place dans la stratégie thérapeutique<sup>2</sup> : HUMIRA® (adalimumab) est un traitement de 2<sup>ème</sup> intention après réponse insuffisante au traitement antibiotique dans les formes modérées à sévères de l'HS active de l'adulte.*

*HUMIRA® (adalimumab) peut être utilisé en relais de l'antibiothérapie ou en association à celle-ci.*

Désormais HUMIRA® dans cette indication, est agréé aux collectivités et inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

### CONDITIONS DE PRESCRIPTION, DE DÉLIVRANCE ET REMBOURSEMENT

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie ou en ophtalmologie. Remboursé Sécurité Sociale à 15 % dans l'HS et à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception conformément aux indications mentionnées dans la FIT. Agréé aux collectivités (boîte de 3 stylos préremplis à 80 mg/0,8 ml : Non Agréé Collect).

Pour une information complète, consultez le RCP de HUMIRA® en flashant ce code



1. Résumé des caractéristiques du produit HUMIRA®

2. Avis de la Commission de la Transparence d'HUMIRA® du 03/03/2021-HAS

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

abbvie

## I Revues générales

tite, une œsophagite ou une méningo-encéphalite herpétiques.

>>> **Une varicelle** bruyante et prolongée peut survenir chez les patients séronégatifs, associant une fièvre très élevée, des lésions extensives hémorragiques ou nécrotiques, et une atteinte systémique (pneumonie, hépatite, gastro-entérite, encéphalite).

>>> Le risque de **zona** augmente chez les patients âgés de plus de 50 ans, greffés de moelle pour une leucémie ou en rejet chronique de greffe. Plusieurs dermatomes sont atteints par des lésions hémorragiques et nécrotiques. Les atteintes systémiques sont fréquentes.

### Identifier les réactions iatrogènes au cours d'une hémopathie

Au cours d'une hémopathie, les toxidermies sont de diagnostic difficile car l'exanthème ressemble à celui d'origine virale, l'histologie est peu spécifique et les médicaments sont souvent introduits dans le même délai d'imputabilité. Certains éléments sont quelque peu évocateurs comme la survenue de réactions similaires lors de perfusions antérieures, l'atteinte palmoplantaire initiale ou prédominante, et l'intensité de l'atteinte épidermique cytotoxique (nécrose, vacuolisation) contrastant avec l'absence d'infiltrat mononucléaire dermique.

>>> **Les manifestations cytotoxiques** les plus fréquentes sont les mucites, l'effluvium anagène et les lignes de Beau (dépressions unguéales transversales par arrêt de la synthèse de kératine) [14]. Plus rarement, on rapporte des décollements épidermiques graves. Les exemples sont multiples : le méthotrexate, la fludarabine, la cladribine, les alcaloïdes et les anthracyclines.

>>> **Les réactions allergiques** comme l'urticaire, l'angioœdème ou le choc anaphylactique sont relativement moins

fréquentes. La L-asparaginase, le cisplatine et le rituximab sont les plus susceptibles de donner ce type de manifestations.

>>> **L'érythème acral** est dose-dépendant. Il est causé par la concentration élective du produit de chimiothérapie dans les glandes sudoripares palmo-plantaires suivie d'une sécrétion et d'une réabsorption cutanée. Il s'accompagne de dysesthésies gênantes. La réaction est plus grave et le délai d'apparition plus court avec les chimiothérapies courtes par rapport aux perfusions continues.

>>> **Les toxidermies à l'hydroxyurée**, traitement de première intention des syndromes myéloprolifératifs, peuvent être bénignes – comme l'hyperpigmentation diffuse ou localisée (mélano-dermie frontale, mélanonychies, pigmentation de la muqueuse buccale), la xérose, l'ichtyose, l'alopécie, la pseudo-dermatomyosite, la stomatite et les ulcères buccaux – ou graves, nécessitant l'arrêt du traitement comme les ulcères de jambe, les kératoses actiniques et les carcinomes épidermoïdes multiples.

>>> **Les thérapies ciblées** sont responsables d'un effet cutané directement lié à leur mécanisme d'action. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase multicibles causent, selon la molécule, des exanthèmes maculopapuleux, des décollements bulleux, une xérose, un prurit, une urticaire, des œdèmes faciaux et périorbitaires, des éruptions lichénoïdes, une acné, une alopécie, une hyperhidrose, une photosensibilité ou un érythème acral [15]. Les inhibiteurs du protéasome causent une vasculite nécrosante, un exanthème maculopapuleux, des ulcérations cutanées et des nodules infiltrés.

>>> **La réaction allogénique aiguë du greffon contre l'hôte** survient dans les 3 mois suivant la greffe de moelle osseuse. Un exanthème maculopapuleux initial, comparable à celui des toxidermies ou des réactivations virales, peut s'aggraver en décollements bul-

leux extensifs et fatals. Les atteintes palmoplantaire et buccale sont fréquentes. L'histologie n'est pas spécifique. L'atteinte digestive ou hépatique est évocatrice. Une forte suspicion impose une corticothérapie systémique urgente [16].

### BIBLIOGRAPHIE

1. OHNO S, YOKOO T, OHTA M *et al.* Aleukemic leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol*, 1990;22:374-377.
2. ARACTINGI S, BACHMEYER C, VÉROLA O *et al.* Misleading specific cutaneous lesions in myelodysplastic syndromes. *J Am Acad Dermatol*, 1995;33:187-191.
3. ARACTINGI S, JANIN-MERCIER A, ZINI JM *et al.* Mucosal erosions in hypereosinophilic syndrome: evidence for eosinophilic protein deposition. *Arch Dermatol*, 1996;132:535-541.
4. SCHAUER PK, STRAUS DJ, BAGLEY CM *et al.* Angioimmunoblastic lymphadenopathy: clinical spectrum of disease. *Cancer*, 1981;48:2493-2498.
5. MAEDA K, TAKAHASHI M. Characterization of skin infiltrating cells in adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATLL): clinical, histological and immunohistochemical studies on eight cases. *Br J Dermatol*, 1989;121:603-612.
6. THIESEN I, WEHKAMP U, BRÜGGEMANN M *et al.* I. Skin involvement by chronic lymphocytic leukaemia is frequently associated with unrelated neoplastic or inflammatory cutaneous disease and is not indicative of general disease progression. *Br J Dermatol*, 2019;180:227-228.
7. NEOH CY, TAN AWH, NG SK. Sweet's syndrome: a spectrum of unusual clinical presentations and associations. *Br J Dermatol*, 2007;156:480-485.
8. ARACTINGI S, MALLET V, PINQUIER L *et al.* Neutrophilic dermatoses during granulocytopenia. *Arch Dermatol*, 1995;131:1141-1145.
9. BACHMEYER C, WETTERWALD E, ARACTINGI S. Cutaneous vasculitis in the course of hematologic malignancies. *Dermatology*, 2005;210:8-14.
10. OUEDRAOGO E, GOTTLIEB J, DE MASSON A *et al.* Risk factors for death and survival in paraneoplastic pemphigus associated with hematologic malignancies in adults. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1544-1549.

11. RUBENSTEIN M, DUVIC M. Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol*, 2006;45:251-256.
12. MORRISSEY CO. Advancing the Field: Evidence for New Management Strategies in Invasive ungual Infections. *Curr Fungal Infect Rep*, 2013;7:51-58.
13. MORGAN J. Global trends in candidemia: review of reports from 1995–2005. *Curr Infect Dis Rep*, 2005;7:429-439.
14. HEIDARY N, NAIK H, BURGIN S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol*, 2008;58: 545-570.
15. DESLANDRES M, SIBAUD V, CHEVREAU C *et al.* Effets secondaires cutanés des nouvelles molécules anticancéreuses: focus sur les molécules ciblant les récepteurs tyrosine kinase et le récepteur à l'EGF. *Ann Dermatol Venereol*, 2008;138:16-24.
16. ARACTINGI S, SOUTOU B. Skin Manifestations Associated with Malignant Haemopathies. In: Revuz J *et al.* editors. *Life-Threatening Dermatoses and Emergencies in Dermatology*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009, p. 145-53.

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



Salle Plateau (2<sup>e</sup> étage)

## Prise en charge actuelle de la rosacée

### ■ Introduction

Pr Bernard Cribier – Dermatologue, Hôpital Civil – Strasbourg

### ■ Vers une thérapeutique plus personnalisée

Pr Bernard Cribier – Dermatologue, Hôpital Civil – Strasbourg

### ■ Place du laser dans le traitement de la rosacée

Dr Jean-Michel Mazer – Dermatologue, Cabinet médical, Paris

### ■ De l'irritation à l'allergie dans la rosacée

Dr Brigitte Milpied – Dermatologue, Hôpital Saint-André, Bordeaux

### ■ La réponse A-DERMA (A-Derma & Green mission)

### ■ Questions/Réponses

Avec le soutien de **A-DERMA**  
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE VÉGÉTAL

## I Revues générales

# Psoriasis et procréation

**RÉSUMÉ :** Plus d'un quart (26,2 %) des patients souffrant de psoriasis en France sont des femmes en âge de procréer [1]. Qu'elles aient ou non un psoriasis génital, leur sexualité est altérée et il appartient au dermatologue d'aborder le sujet afin que les patientes jeunes puissent s'autoriser à envisager une vie normale et un projet de grossesse sans inquiétude.

Les recommandations nationales mais aussi les données de pharmacovigilance permettent aujourd'hui de choisir un traitement à la fois efficace et non foeto-toxique afin que la patiente puisse être traitée de façon optimale jusqu'à la déclaration de grossesse, voire au cours de sa grossesse si cela est jugé nécessaire.



**M. KEMULA**  
Cabinet de Dermatologie, PARIS.

**L**e psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, souvent diffuse, ayant un impact sur la qualité de vie encore plus marqué chez la femme que chez l'homme atteint, affectant aussi le partenaire non atteint de psoriasis [2].

### ■ Données générales

L'âge moyen d'apparition du psoriasis chez la femme est de 28 ans [3]. En France, la prévalence du psoriasis a été estimée à 4,42 % sur un échantillon représentatif de 20 012 adultes. Plus d'un quart (26,2 %) de ces patients sont des femmes entre 18 et 45 ans, c'est-à-dire en âge de procréer [1]. Pour beaucoup d'entre elles, la maladie entrave les projets de vie, notamment aux moments clés de la formation du couple puis du désir d'enfant.

>>> Une étude observationnelle nord-américaine menée sur 354 patients consécutifs a montré que 63 % d'entre eux avaient, ou avaient eu, une atteinte génitale. Le prurit (87 %), la dyspareunie (42 %), la douleur (39 %) étaient les symptômes les plus fréquents. Un tiers des patients observaient une aggravation de leur psoriasis génital après les relations sexuelles, conduisant à une

diminution de la fréquence des rapports pour 43 % d'entre eux. Les patients ayant un psoriasis génital présentaient une diminution significative des mesures de qualité de vie (DLQI) et des scores de relations et de sexualité (*Relationship and Sexuality Scale*) avec  $p < 0,0001$  pour les deux mesures [4].

>>> L'étude prospective française GENIPSO a montré que 43,2 % des patients venant consulter pour un psoriasis extra-génital avaient une atteinte génitale au moment de l'examen mais que seuls 40 % d'entre eux avaient été examinés en ce sens auparavant [5].

>>> Une autre étude française menée sur 235 femmes de 18 à 45 ans, ayant un psoriasis majoritairement léger, a montré que 61,5 % de celles qui avaient eu une grossesse n'avaient pas abordé le sujet avec le médecin qui les traitait pour leur psoriasis. Parmi celles qui n'avaient pas été enceintes, seulement 15 % rapportaient avoir eu une discussion sur les possibilités de grossesse avec leur médecin [6].

Qu'il y ait ou non une atteinte génitale, la prise en charge de nos patientes en âge de procréer et ayant un psoriasis modéré à sévère doit donc être améliorée en ce qui concerne le retentissement



de la dermatose sur leur estime de soi, leur sexualité et sur un éventuel désir de grossesse. Elles doivent pouvoir s'auto-riser tous ces projets grâce à l'écoute et à une prise en charge optimale par leur dermatologue. L'objectif d'amélioration du psoriasis doit être ambitieux afin de lever tous les obstacles que la pathologie cutanée dresse sur leur chemin de vie.

Afin d'éviter l'exposition à un médicament à risque de fœto-toxicité, la question de la procréation devra être abordée précocement dans la prise en charge thérapeutique de toute femme sexuellement active. Puisqu'un nombre important de grossesses sont imprévues et que la majorité des traitements proposés le sont au long cours, il convient d'envisager l'implication de chaque prescription de traitement systémique chez la femme jeune, et ce même en l'absence de projet de famille à court terme (les mêmes précautions s'appliquent à l'homme dans le cadre d'une prescription de méthotrexate).

En dehors de l'atteinte cutané-articulaire objective, la qualité de vie, mesurée par le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), est à évaluer lors de la consultation : un item du questionnaire porte sur la sexualité et pourra permettre d'aborder le sujet de façon proactive. L'évaluation des attentes thérapeutiques est nécessaire pour arriver à une décision médicale partagée. Bien connaître les risques liés à chaque médicament disponible est essentiel pour encourager le dialogue afin que la femme qui souffre d'un psoriasis sache qu'elle pourra s'autoriser une (ou plusieurs) grossesse(s). La conduite à tenir vis-à-vis du traitement en cas de survenue d'une grossesse doit être établie auparavant car le début de grossesse n'est pas toujours programmé [3].

## ■ Propositions thérapeutiques

La gestion du traitement lors du désir de grossesse revient à envisager des traitements adaptés à l'intensité du psoriasis

(il ne faut pas sous-traiter, au contraire) et compatibles avec une grossesse, c'est-à-dire sans risque de fœto-toxicité. Les diverses sociétés savantes ont publié des recommandations de prise en charge spécifiques à cette période de la vie d'une femme. Toutefois, la mise sur le marché régulière et rapide de nouvelles molécules nécessiterait une mise à jour annuelle de ces travaux.

Les données de pharmacovigilance fournissent des renseignements en temps réel sur la tolérance des médicaments disponibles. Le site du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT, [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr)) est un outil précieux, régulièrement mis à jour, informant sur les risques des médicaments, vaccins, radiations et dépendances pendant la grossesse et l'allaitement. Les données issues d'autres spécialités, comme le Club Rhumatisme et Inflammation (CRI, [www.cri-net.com](http://www.cri-net.com)) des rhumatologues, mettent également à disposition des fiches mises à jour avec l'arrivée de chaque médicament utilisé en rhumatologie.

Bien qu'aucun médicament n'ait une autorisation de mise sur le marché (AMM) pendant la grossesse, cet article tâchera de synthétiser les solutions possibles pour une femme jeune prévoyant une grossesse à court ou moyen terme et souffrant d'un psoriasis invalidant nécessitant un traitement systémique.

### 1. Traitements locaux

Bien que les résumés des caractéristiques produit (RCP) des traitements locaux à base de dermocorticoïdes et/ou de calcipotriol soient prudents, les données publiées chez les femmes enceintes exposées sont nombreuses et rassurantes. Selon le CRAT, ils peuvent donc être utilisés quel que soit le terme de la grossesse.

### 2. Photothérapie

Concernant la photothérapie, seuls les UVB sont autorisés pendant la grossesse [7].

### 3. Traitements systémiques

>>> Il apparaît raisonnable, même en l'absence de projet à court terme, de bannir les médicaments tératogènes à longue durée d'élimination tels que l'**acitrétine** chez toute femme non ménopausée.

>>> À l'inverse, le **méthotrexate**, bien que formellement contre-indiqué en cas de grossesse, a une demi-vie très courte et peut être proposé sous couvert d'une contraception efficace, si la grossesse n'est pas prévue avant plusieurs mois. Les recommandations françaises, tout comme le CRAT, préconisent l'arrêt du médicament chez la femme 24 h avant l'arrêt de la contraception. On peut par précaution laisser passer un cycle menstruel avant d'autoriser la grossesse. Pour mémoire, chez l'homme traité par cette molécule, il convient de laisser passer un cycle de spermatogénèse (soit 3 mois) après l'arrêt du méthotrexate pour éviter le risque de malformation fœtale.

>>> Depuis l'avènement des biothérapies, et du fait de sa toxicité rénale, la **ciclosporine** est moins utilisée mais garde toute sa place en cas de psoriasis sévère chez la femme jeune désirant être rapidement enceinte puisque le traitement peut être poursuivi pendant la grossesse [7]. On notera toutefois qu'en Belgique sa place se trouve en troisième intention [8].

>>> Les différentes classes de **biothérapies** se sont succédées et l'ancienneté des premières (anti-TNF $\alpha$ ), associée à l'étendue de leurs indications en gastro-entérologie, rhumatologie et dermatologie, permet aujourd'hui d'avoir des données de vraie vie suffisantes pour savoir les manier en cas de grossesse.

Les recommandations françaises préconisent d'interrompre les biothérapies et de respecter 5 demi-vies avant la conception, à savoir, selon les RCP :

- 3 semaines pour l'éta nercept ETN (anti-TNF $\alpha$ );
- 20 semaines pour l'adalimumab ADA (anti-TNF $\alpha$ );

## Revue générale

– 24 semaines pour l'infliximab IFX (anti-TNF $\alpha$ );  
– 15 semaines pour l'ustékinumab UST (anti-IL12/23).

### ● Anti-TNF $\alpha$

Toutefois, pour le CRAT, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'éтанercept sont très nombreuses et rassurantes. Celui-ci a été poursuivi au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres chez environ 200 patientes et aucun effet particulier n'a été observé chez les enfants à la naissance. Idem pour l'adalimumab (400 femmes exposées) et l'infliximab (600 femmes exposées). C'est pourquoi la poursuite des anti-TNF $\alpha$  peut s'envisager jusqu'à la confirmation de la grossesse, voire au-delà, en l'absence d'alternative (grade C) [7].

Les IgG1 maternelles passent la barrière placentaire grâce à un récepteur spécifique à partir de la 14<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (SA). Les concentrations fœtales d'IgG1 augmentent progressivement à partir de ce terme et dépassent celles de la mère vers la 36<sup>e</sup> SA. L'adalimumab et l'infliximab étant des IgG1, ils passent le placenta à partir du début du 3<sup>e</sup> trimestre. On pourra donc envisager la poursuite d'adalimumab et d'infliximab, mais seulement jusqu'à la fin du 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse (opinion d'experts). L'éтанercept étant une protéine de fusion et non une IgG, il n'est pas ou peu transféré au fœtus. En cas de nécessité et en l'absence d'alternative, il pourra donc être poursuivi tout au long de la grossesse (grade C).

Le certolizumab péglol (CZP) n'est pas évoqué par les recommandations françaises qui ont été rédigées avant l'obtention de son AMM dans le psoriasis. Il est le seul dont la pharmacocinétique a été évaluée de façon prospective chez 16 femmes enceintes traitées pour maladie de Crohn ou affections rhumatologiques [9] : un seul nouveau-né avait un taux de

CZP faiblement détectable (et plus de 1 000 fois inférieur à celui de sa mère). Le dosage était indétectable chez tous les autres nouveau-nés et l'est devenu ou resté pour l'ensemble des dosages aux semaines 4 et 8 après la naissance. C'est pourquoi le certolizumab péglol est proposé en première intention chez la femme enceinte dans les recommandations britanniques et belges qui datent de 2020 [8, 10], et en deuxième intention après UVB/ciclosporine dans les recommandations européennes [11].

Bien que les données concernant la survenue d'une grossesse sous anti-TNF soient rassurantes, cette situation impose une bonne évaluation du rapport bénéfice/risque, car l'indication en dermatologie est rarement impérative et d'ailleurs beaucoup de mères peuvent faire le choix de ne pas se traiter au cours de la grossesse. Le cas échéant, une surveillance échographique orientée sera recommandée ainsi qu'une déclaration à la pharmacovigilance (le CRI).

## POINTS FORTS

- Il ne faut pas refuser un traitement systémique à une femme jeune sous prétexte qu'elle pourrait devenir enceinte.
- Photothérapie UVB et ciclosporine sont recommandées actuellement en France.
- Le méthotrexate peut être arrêté 24 h avant la procréation.
- Les données de pharmacovigilance colligées par le CRAT rassurent sur l'emploi des anti-TNF $\alpha$  aux deux premiers trimestres de grossesse (voire tout au long de la grossesse pour éتانercept et certolizumab péglol). Les nouveau-nés doivent toutefois être considérés immunodéprimés après la naissance.
- Les données sont moins nombreuses pour l'ustékinumab, mais il semble pouvoir être poursuivi jusqu'à la fin du 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse.
- Il n'y a pas encore assez de données pour les autres familles de biothérapies (anti-IL17 et anti-IL23) et l'aprémilast qu'il faut donc éviter d'initier en cas de désir de grossesse.

### ● Anti-IL12/23

Si le recours à l'ustékinumab (anti-IL12/23) est indispensable car les options thérapeutiques mieux connues ne conviennent pas, il pourra être poursuivi pendant la grossesse, toutefois les données publiées sont peu nombreuses. Comme pour l'adalimumab et l'infliximab, il convient de programmer la dernière injection d'ustékinumab au début du 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse (CRAT).

### ● Anti-IL17

Dans une mise à jour récente (novembre 2020 et juin 2020 respectivement), le CRI et le CRAT donnent des repères pour les anti-IL17, également absents des recommandations françaises :  
– pas d'initiation d'un traitement par anti-IL17 en cas de projet de grossesse immédiat;  
– idéalement, arrêt et respect d'un délai de 5 demi-vies avant la conception, à savoir selon les RCP : 20 semaines pour le sécukinumab et 10 semaines pour l'ixékizumab;

|              | Médicament                | Grossesse                 |                          |                                                                 | Allaitement           |
|--------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|
|              |                           | 1 <sup>er</sup> trimestre | 2 <sup>e</sup> trimestre | 3 <sup>e</sup> trimestre                                        |                       |
| Anti-TNF     | Certolizumab pégol (CRAT) | ++                        | ++                       | ++                                                              | ++                    |
|              | Étanercept (SFD/CRAT)     | +                         | +                        | +                                                               | ++                    |
|              | Adalimumab (SFD/CRAT)     | +                         | +                        | Dernière injection en début de 3 <sup>e</sup> trimestre         | ++                    |
|              | Infliximab (SFD/CRAT)     | +                         | +                        | Dernière injection en début de 3 <sup>e</sup> trimestre         | ++                    |
| Anti-IL12/23 | Ustékinumab (CRAT)        | +                         | +                        | Dernière injection en début de 3 <sup>e</sup> trimestre         | Données insuffisantes |
| Anti-IL17    | Sécukinumab (CRAT)        | +                         | +                        | Dernière injection vers la 22 <sup>e</sup> semaine d'aménorrhée |                       |
|              | Ixékizumab                | Données insuffisantes     |                          |                                                                 |                       |
|              | Brodalumab                |                           |                          |                                                                 |                       |
| Anti-IL23    | Guselkumab                |                           |                          |                                                                 |                       |
|              | Risankizumab              |                           |                          |                                                                 |                       |

**Tableau I :** Repères pour l'utilisation des biologiques d'après les recommandations de la SFD et l'avis du CRAT. SFD : Société française de dermatologie ; CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes.

|                                    | 1 <sup>er</sup> choix | 2 <sup>e</sup> choix                          | 3 <sup>e</sup> choix                 |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>France</b> (2019) [7]           | UVB/Ciclo             | ETN<br>ADA/IFX sauf 3 <sup>e</sup> T          |                                      |
| <b>Europe</b> (2021) [11]          | UVB/Ciclo             | CZP                                           |                                      |
| <b>Allemagne</b> (2018) [12]       | UVB                   | Ciclo                                         | ETN/ADA/IFX<br>Sauf 3 <sup>e</sup> T |
| <b>Belgique</b> (2020) [8]         | CZP                   | ADA/ETN/IFX/UST/SECU<br>Sauf 3 <sup>e</sup> T | Ciclo                                |
| <b>Grande-Bretagne</b> (2020) [10] | CZP/Ciclo             |                                               |                                      |

**Tableau II :** Synthèse des recommandations disponibles. Ciclo : ciclosporine ; CZP : certolizumab pégol ; ADA : adalimumab ; ETN : étanercept ; IFX : infliximab ; UST : ustékinumab ; SECU : sécukinumab.

– pour le sécukinumab, dans la mesure du possible, lui préférer une alternative thérapeutique mieux connue (certolizumab) ; si le traitement en cours est indispensable, poursuite possible jusqu'à la grossesse effective puis arrêt. S'il était poursuivi, la dernière administration devrait se faire vers la 22<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée du fait de sa très longue demi-vie d'élimination plasmatique ;

– pour l'instant, aucune source n'apporte d'éléments pour l'ixékizumab (anti-IL17) ni le brodalumab (anti-IL17).

#### ● **Anti-IL23**

Il n'y a pas d'élément non plus concernant le guselkumab (anti-IL23) et le risankizumab (anti-IL23).

Le **tableau I** récapitule les recommandations de la SFD et l'avis du CRAT concernant les biothérapies pendant la grossesse et l'allaitement.

Le **tableau II** synthétise les recommandations de sociétés savantes européennes.

## ■ Après la naissance

### Vaccinations

Les enfants de mère traitée par adalimumab et infliximab doivent être considérés comme immunodéprimés pendant les 6 mois qui suivent la dernière injection maternelle, vie fœtale comprise. Ceux de mère traitée par ustékinumab doivent être considérés comme immunodéprimés pendant les 15 semaines qui suivent la dernière injection maternelle, vie fœtale comprise. Concernant le certolizumab pégol, cette période est ramenée à 2 mois et demi. L'administration de vaccins vivants (BCG, ROR, varicelle, rotavirus, fièvre jaune) est donc contre-indiquée pendant cette période et doit être différée au-delà des 15 premiers jours de vie pour un nouveau-né dont la mère a été traitée par étanercept. Il n'y a pas lieu de retarder la vaccination par vaccins inactivés quelle que soit la biothérapie reçue par la mère en cours de grossesse (le CRAT et "Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques", Haut Conseil de la Santé Publique, 2012).

## Revue générale

### Allaitement

Les poussées ou le rebond de psoriasis en post-partum sont fréquents et, si la patiente n'a pas été traitée pendant sa grossesse, la reprise d'un traitement systémique devrait s'envisager assez rapidement après l'accouchement.

Les recommandations françaises en cas d'allaitement donnent les repères suivants :

- préférer les UVB ou la ciclosporine ;
- envisager le méthotrexate, mais pas d'allaitement dans les 24 h après l'administration ;
- éviter la PUVAthérapie (données insuffisantes) ;
- initier ou continuer les anti-TNF en l'absence d'alternative. Idem pour le CRAT car les concentrations des anti-TNF dans le lait maternel sont très faibles et probablement détruites dans le tube digestif du nouveau-né du fait de leur structure polypeptidique ;
- éviter l'ustékinumab, les anti-IL17, anti-IL23 et l'aprémilast (données insuffisantes) ;
- l'acitrétine est formellement contre-indiquée.

### Conclusion

Il n'y a aujourd'hui plus lieu de ne pas proposer un traitement systémique à la hauteur de l'atteinte cutanée à une jeune femme qui souffre de psoriasis sous prétexte qu'elle risque de vouloir être enceinte. Les recommandations françaises pour les femmes ayant un désir de procréer préconisent de privilégier les UVB ou la ciclosporine, et d'arrêter les biothérapies 5 demi-vies avant la procréation. Toutefois, les données de pharmacovigilance nous permettent d'autoriser la poursuite du méthotrexate jusqu'à 1 mois avant la fécondation et de rassurer les patientes qui débuteraient une grossesse sous anti-TNF. Dans cette classe thérapeutique, l'étanercept et le certolizumab pégol peuvent être poursuivis si nécessaire jusqu'à la fin de la

grossesse sans risque de malformation fœtale et avec une vigilance sur le risque infectieux. Il est préférable d'arrêter l'adalimumab et l'infliximab à la fin du 2<sup>e</sup> trimestre de grossesse pour éviter leur passage transplacentaire actif.

Le recul actuel sur l'ustékinumab et le sécukinumab permet de les prolonger jusqu'à une grossesse déclarée. Il est possible, si vraiment indispensable, de les prolonger jusqu'à la fin du 2<sup>e</sup> trimestre mais il reste préférable de les arrêter en début de grossesse.

Les autres anti-IL17 ainsi que les anti-IL23 et l'aprémilast ne bénéficient pas d'assez de données pour envisager leur poursuite au cours de la grossesse et on évitera donc leur prescription en cas de grossesse programmée à court terme.

Toute grossesse sous biomédicament devra être déclarée à la pharmacovigilance afin de continuer à alimenter les données de surveillance, ce qui nous permettra de mieux manier ces nouvelles thérapeutiques.

### BIBLIOGRAPHIE

1. RICHARD MA, CORGIBET F, BEYLOT-BARRY M *et al.* Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the "OBJECTIFS PEAU" study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1967-1971.
2. HALIOUA B, MACCARI F, FOUGEROUSSE AC *et al.* Impact of patient psoriasis on partner quality of life, sexuality and empathy feelings: a study in 183 couples. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2044-2050
3. GOTTLIEB AB, RYAN C, MURASE JE. Clinical considerations for the management of psoriasis in women. *Int J Womens Dermatol*, 2019;5:141-150.
4. RYAN C, SADLIER M, DE VOL E *et al.* Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:978-983.
5. LARSABAL M, LY S, SBIDIAN E *et al.* GENIPSO: a French prospective study assessing instantaneous prevalence, clinical features and impact on quality of life of genital psoriasis among patients consulting for psoriasis. *Br J Dermatol*, 2019;180:647-656.
6. MACCARI F, FOUGEROUSSE AC, REGUIAI Z *et al.* Contraception, Sexuality and Pregnancy in Women with Psoriasis: Real-Life Experience of 235 Women. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2020; 13:817-823.
7. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.* French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J EADV*, 2019; 33:464-483.
8. LAMBERT JLW, SEGAEAT S, GHISLAIN PD *et al.* Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis according to age, pregnancy, metabolic syndrome, mental health, psoriasis subtype and treatment history (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 1). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:1654-1665
9. MARIETTE X, FÖRGER F, ABRAHAM B *et al.* Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:228-233.
10. SMITH CH, YIU ZZH, BALE T *et al.* British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*, 2020;183:628-637.
11. NAST A, SMITH C, SPULS PI *et al.* EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:281-317.
12. NAST A, AMELUXEN L, AUGUSTIN M *et al.* S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 2 - Special patient populations and treatment situations. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2018;16:806-813.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : activités de conseil (AbbVie, Janssen, Lilly, LEO pharma, Novartis, Pfizer), action de formation lors de congrès, réunions (AbbVie, Celgene, LEO Pharma, Pfizer), invitations à des congrès (AbbVie, Janssen, Lilly, Pfizer, Novartis).



## ■ Peau et médecine légale

# Perte de chance très difficile à évaluer

→ **S. KORNFELD-LECANU**  
Service de Dermatologie,  
Institut Arthur Vernes, PARIS.

### ■ Cas clinique

Une jeune patiente née en 1989 était suivie par le dermatologue de la famille, adolescente pour de l'acné (traitée par Roaccutane®) puis pour ses nævi. Sur les recommandations de son dermatologue elle consultait en **2005** un chirurgien plasticien pour exérèse d'un nævus pigmentaire du 4<sup>e</sup> orteil du pied gauche à titre préventif. Au final, la lésion de l'orteil était retirée par celui-ci avec deux autres nævi : un jugal droit et un cervical droit en **2009**, en ambulatoire. Concernant ces trois lésions pigmentaires, celles-ci étaient apparues dans l'enfance. Nous ne disposons pas de photos ni d'autres renseignements.

La patiente a revu le chirurgien et le dermatologue avec les trois résultats histologiques identiques : nævus nævo-cellulaire composé à prédominance dermique, exérèse complète.

En avril **2018**, la patiente faisait un malaise lors d'un footing avec sensation d'engourdissement du bras droit. Aux urgences, le diagnostic d'hypoglycémie au cours d'un effort était posé.

En juin 2018, son médecin traitant lui prescrivait un scanner cérébral, une radio du rachis cervical et une échographie du creux axillaire gauche car la patiente avait palpé un nodule en regard du creux axillaire en sous-cutané. Les examens n'étaient pas réalisés mais début juillet elle perdait connaissance. Cette perte de connaissance était précédée de prodromes avec clonies du membre supérieur droit.

Le scanner cérébral réalisé en urgence mettait en évidence des lésions encéphaliques. Des lésions secondaires pulmonaires étaient également présentes. Une exérèse en neurochirurgie révélait une métastase cérébrale compressive de mélanome. Le nodule axillaire était une métastase cutanée et non ganglionnaire. La relecture des lames de 2009 retrouvait un mélanome jugal droit de 1,05 mm niveau Clark IV et pas d'index mitotique à l'époque.

### ■ Discussion médico-légale

Les experts anatomo-pathologistes ont insisté sur la difficulté du diagnostic (comme souvent en clinique en présence d'une lésion achromique ou atypique). Toutefois, l'anatomopathologiste aurait dû demander un second avis et une erreur de diagnostic est admise. Une fois cette faute d'erreur diagnostique établie, toute la discussion porte sur l'éventuelle perte de chance pour la patiente quant à l'évolution plus favorable de son mélanome s'il avait été diagnostiqué plus tôt. Le dossier est complexe compte tenu du jeune âge de la patiente au moment de l'exérèse de la lésion et du délai de la découverte des métastases (9 ans après).

Si le diagnostic de mélanome de la joue droite avait été porté en 2009 (il s'agissait, après relecture des lames, d'un SSM [*superficial spreading melanoma*] de Breslow 1,05 mm niveau Clark IV) la patiente était, selon la classification TNM, à un stade IB (T2A, N0, M0). En 2009, une reprise chirurgicale de la lésion entre 1 et 2 cm aurait été effectuée. Le ganglion sentinelle était une option mais n'était pas recommandé de façon systématique [1].

La patiente n'aurait également pas bénéficié d'un traitement adjuvant : aucun

traitement adjuvant n'étant recommandé pour les Breslow inférieurs à 1,5 mm et NO clinique, ce qui était le cas de la patiente en 2009. **Au total, seule une chirurgie de reprise entre 1 et 2 cm aurait été proposée en 2009.** Elle aurait eu un suivi semestriel tous les 6 mois pendant 5 ans, puis annuel à vie.

Le but de cette surveillance purement clinique est de rechercher un second mélanome (2,3 fois plus de risque/population générale) ainsi qu'une récurrence locale ou régionale (palpation des aires ganglionnaires).

Toute la difficulté d'évaluation de la perte de chance dans cette expertise repose sur l'évolution imprévisible du mélanome. Il est probable que, même avec une reprise adéquate de la lésion et un suivi clinique régulier, les métastases cérébrales seraient apparues. En effet, de nombreuses études et publications ont étudié les facteurs de risque de métastases de mélanomes ayant été réopérés mais dont la reprise n'a pas empêché la survenue de métastases [2, 3].

Entre 1988 et 2004, 5 essais contrôlés randomisés multicentriques ont été identifiés, qui ont donné lieu à 11 publications portant sur la marge d'exérèse optimale visant à améliorer la survie globale. Une méta-analyse a été réalisée à partir de ces 5 essais. Les conclusions des auteurs étaient qu'aucun des essais ni la méta-analyse réalisée ne retrouvaient de différence significative (HR : 1,04 ; IC 95 % : 0,95-1,15) pour la survie globale entre le groupe excision large et le groupe excision limitée [4].

Toutefois, la patiente n'a pas pu être suivie correctement ; elle n'a pas bénéficié de l'information adéquate et les méde-

## I Peau et médecine légale

cins, dès son premier malaise, auraient effectué un scanner cérébral s'ils avaient eu la notion d'un mélanome diagnostiqué 9 ans plus tôt. La prise en charge en 2018 des métastases cérébrales aurait été plus rapide si le diagnostic avait été posé en 2009. Les experts judiciaires ont retenu une perte de chance de 50 %.

### Évaluer la perte de chance en expertise dermatologique lors d'un retard de diagnostic d'un mélanome

Les juridictions ont recours à cette notion dès lors qu'une victime a été privée d'une espérance future dont il est impossible de savoir si elle se serait réalisée en l'absence du fait dommageable. Il s'agit d'une causalité présumée et non d'un lien direct et certain entre la faute et le dommage car souvent en médecine impossible à établir (notamment en cancérologie).

Certains juristes ont critiqué l'utilisation de cette notion de perte de chance pour contourner la preuve du lien de causalité direct et certain. En tant que médecin, on comprend toutefois la difficulté pour les experts médicaux d'évaluer cette perte de chance à l'origine d'une indemnisation pour le patient. L'expert doit en effet évaluer l'impact réel de ce retard de diagnostic : y a-t-il eu ou non une perte de chance effective en termes de prise en charge et surtout en termes de survie ?

Le Pr Grob, dans un édit des *Annales* en 1998, posait la question suivante : le retard diagnostique est-il encore le principal responsable du pronostic dans le mélanome ? Il concluait en recommandant de bien garder en mémoire que l'épaisseur d'un mélanome est la conséquence de son comportement biologique et pas seulement du retard diagnostique. Seul un médecin expert de la même spé-

cialité pourra apprécier l'impact réel du retard de diagnostic du mélanome. Par exemple, plusieurs études et méta-analyses démontrent en effet que la reprise chirurgicale réalisée après la découverte du mélanome influence uniquement le taux de récurrence locale, *in situ*, sans retentir sur l'évolution métastatique, la survie sans récurrence ni la survie globale.

L'expert dermatologue sait que la perte de chance peut être très faible dans le cas d'une forme superficielle (SSM) ou au contraire très délétère dans le cadre d'un mélanome nodulaire (vitesse de croissance d'un mélanome comprise entre 0,05 mm et 4 mm par mois).

Certains experts judiciaires en cancérologie essayent d'évaluer le plus rationnellement possible ce taux de perte de chance de la façon suivante, en s'appuyant sur les statistiques de l'AJCC qui a réalisé une base de données incluant la situation clinique lors du diagnostic du mélanome et son évolution :

- hypothèse A : si diagnostic sans retard, stade TNM avec X % de survie à 5 ans ;
- hypothèse B : au moment du diagnostic, souvent révélé par une métastase ganglionnaire (N) ou viscérale (M), stade TNM plus avancé avec Y % de survie à 5 ans ;
- hypothèse de perte de chance : Z % = X % – Y %.

D'autres experts réfutent cette façon de raisonner car, pour eux, la classification TNM n'est utilisable que pour le diagnostic initial et non lors d'une rechute. La rechute concerne en effet la population de mauvais pronostic au sein du mélanome initialement pris en charge.

Si l'avis de l'expert médical concernant la faute et la responsabilité du médecin mis en cause est fréquemment suivi par

le tribunal, le chiffrage de la perte de chance est souvent débattu et le juge conserve une grande liberté sur cette évaluation. Il est bien précisé, par un arrêt rendu le 12 septembre 2018 par la Cour de cassation, que la gravité de la faute ne peut en aucun cas déterminer le taux de la perte de chance. C'est au juge (appréciation souveraine) qu'il reviendra de retenir ou non une perte de chance, et d'accepter de l'indemniser ou non. Le juge n'étant pas un technicien, il a besoin de l'avis de l'expert médical dont le rôle est de l'assister.

Le juge dans sa mission expertale doit bien demander à l'expert de préciser si une perte de chance a eu lieu car le fait de répondre à la question classique de dire si les soins ont été conformes aux données acquises de la science n'est pas suffisant pour évaluer une éventuelle perte de chance.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Recommandations 2005 prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané M0. *Ann Dermatol Venerol*, 2005;132:10S14-5.
2. PITTONI J. Facteurs de risque de métastases cérébrales dans le mélanome. Thèse d'exercice à Limoges, octobre 2019.
3. LOUIS G. Récidives tardives, au-delà de 5 ans, du mélanome cutané : étude et prospective à propos de 36 cas. *Sciences du Vivant* [q-bio], 2001.
4. SLADDEN MJ, BALCH C, BARZILAI DA *et al.* Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009;(4):CD004835.

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

## Micronutrition et médecine fonctionnelle

# Savoir dépister une résistance à l'insuline

## Intérêt de l'index HOMA-IR



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

De nombreuses maladies dermatologiques inflammatoires sont liées à un désordre métabolique : l'insulinorésistance (IR). Savoir la dépister par l'index de HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance*) permettra une prise en charge complète, préventive et curative, comprenant un changement de mode de vie et d'alimentation, une supplémentation adaptée et personnalisée, avec à la clé une amélioration des symptômes cutanés.

### Rappels physiologiques et biochimiques

#### 1. L'insuline

L'insuline est une hormone pléiotrope, sécrétée par les îlots  $\beta$  des cellules de Langerhans du pancréas. C'est une hormone de la période alimentaire (postprandiale), hormone de stockage anabolisante et hypoglycémiante.

Concernant les effets biologiques de l'insuline sur les glucides, retenons que celle-ci favorise :

- l'entrée du glucose dans les cellules pour fournir de l'énergie (sous forme d'ATP) : c'est la glycolyse ;
- la mise en réserve du glucose dans les muscles et le foie sous forme de glycogène (polysaccharide de glucose). Quand le glucose est excédentaire, il est transformé en triglycérides pour être stocké dans le tissu adipeux.

#### 2. Le récepteur à l'insuline et la voie de signalisation (fig. 1)

Le récepteur à l'insuline est exprimé dans les cellules du tissu adipeux, des muscles squelettiques et du foie. Il est constitué de 2 sous-unités  $\alpha$  extracellulaires qui se lient à l'insuline et de 2 sous-unités  $\beta$  qui possèdent une activité tyrosine-kinase intracellulaire. La liaison de l'insuline à son récepteur déclenche l'autophosphorylation de la sous-unité  $\beta$  sur des tyrosines qui entraînera une cascade de kinases permettant de transmettre le signal de l'insuline à l'intérieur de la cellule. Les transporteurs transmembranaires insulinodépendants GLUT 4 sont activés, ils permettront de faire entrer le glucose dans la cellule afin d'y être métabolisé, ce qui diminuera la glycémie dans le sang.

La fonctionnalité du récepteur à l'insuline sera d'autant plus grande que la bicouche phospholipidique membranaire aura une teneur élevée en oméga-3, garante d'une fluidité membranaire optimisée. Par ailleurs, la présence de chrome est nécessaire à l'efficacité de l'insuline, c'est un cofacteur indispensable, comme le magnésium et la vitamine D.

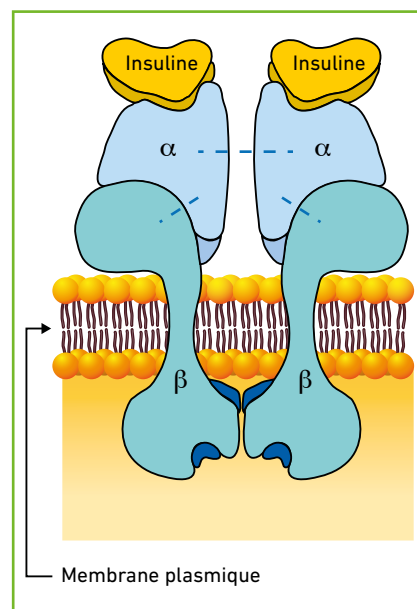


Fig. 1 : Récepteur à l'insuline.

#### 3. Définition de l'insulinorésistance

La résistance à l'insuline est l'incapacité des cellules à répondre à des niveaux de plus en plus élevés d'insuline (hyperinsulinisme). La cellule a du mal à faire entrer le glucose en intracellulaire, celui-ci devient trop concentré dans le sang : c'est l'hyperglycémie. La répartition du sucre dans les compartiments extra- et intracellulaire est inadéquate. Il s'agit d'une diminution de la réponse biologique à l'action de l'insuline. Elle est liée à une anomalie du métabolisme :  
– des glucides, due à un excès de sucre à index glycémique élevé et à un excès de calories pouvant conduire à un diabète. S'ensuit une élévation rapide de la glycémie, puis le pancréas réagit en libérant de l'insuline pour aboutir à un hyperinsulinisme. L'hyperglycémie chronique entraîne un épuisement du pancréas, puis

## Micronutrition et médecine fonctionnelle

une diminution de la sécrétion d'insuline (insulinopénie) aboutissant à un diabète de type 2. La capacité de l'insuline à se lier à son récepteur est compromise, entraînant une mauvaise transmission du signal insulinaire : le glucose ne peut plus entrer dans la cellule et, par conséquent, la glycémie reste élevée ;

– des lipides, avec une hypertriglycéridémie et une hypercholestérolémie. Cette anomalie est due à une alimentation ultra transformée (acides gras trans), pauvre en nutriments et contenant des calories vides. Par ailleurs, l'insuffisance d'apport en oméga-3 entraîne une diminution de la fonctionnalité du récepteur à l'insuline. En effet, une bonne fluidité membranaire est requise pour que les sous-unités du récepteur à l'insuline puissent se rapprocher et déclencher le *signaling* cellulaire.

L'IR est souvent associée à une surcharge pondérale et à une hypertension, dues à une inactivité physique, aggravant le risque vasculaire.

### L'inflammation systémique de bas grade

Quel est le lien entre l'inflammation systémique de bas grade et l'insulinorésistance ? En fait, il existe une promiscuité de substrat entre les voies de signalisation de l'insuline et celle de l'inflammation. Quand la voie de l'insuline est activée, celle-ci active indirectement la voie de l'inflammation. Et inversement, quand le *signaling* de l'inflammation est activé, en engendrant la transcription du facteur nucléaire NF kappa-B (aboutissant à des cytokines pro-inflammatoires), la cascade de kinases précédemment activées agira indirectement sur la voie de signalisation de l'IR. C'est pourquoi la prise en charge de l'inflammation de bas grade est indispensable pour diminuer l'IR.

De nombreux facteurs environnementaux sont pro-inflammatoires : la pollution, le tabagisme, l'alcool, l'excès de fer (pro-

oxydant), mais aussi le déséquilibre acido-basique, celui du microbiote intestinal, un rapport oméga-6/oméga-3 trop élevé avec un excès de graisses et de sucres (*Western diet*). Enfin, le manque de sommeil et la sédentarité aggraveront cette inflammation de bas grade silencieuse.

### Pathologies en lien avec un hyperinsulinisme

#### 1. Le syndrome métabolique (fig. 2)

Il représente un ensemble de critères cliniques et biologiques qui précèdent de nombreuses années l'apparition du diabète et des maladies cardiovasculaires. Le dépister est un enjeu majeur de santé publique. Il est le révélateur de profondes perturbations métaboliques en lien avec l'IR et traduit toujours un excès d'insuline. Il est à l'origine des maladies de civilisation actuelles et se caractérise par :

##### • Des critères cliniques :

– une augmentation du tour de taille (traduisant une obésité abdominale) : celui-ci doit être inférieur à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme. La mesure du périmètre abdominal est un paramètre de contrôle lors des consultations ;

– une hypertension artérielle au-delà de 13/8.

##### • Des critères biologiques :

– une glycémie à jeun élevée au-delà de 1,10 g/L, traduisant déjà un prédiabète ;  
– des triglycérides au-dessus de 1,5 g/L ;  
– un HDL-cholestérol trop bas en dessous de 40 g/L chez l'homme et de 60 g/L chez la femme.

##### • Avec 2 nouveaux critères :

– une inflammation chronique systémique de bas grade, révélée par une CRP ultrasensible au-dessus de 1 ;  
– une insulinorésistance caractérisée par un index de HOMA au-dessus de 2,2.

La présence de 3 critères signe le syndrome métabolique.

#### 2. Les pathologies en médecine générale

Elles ne seront pas abordées dans cette revue de dermatologie. Il s'agit du surpoids, de l'obésité, de la sarcopénie, des maladies cardiovasculaires (infarctus, AVC), de l'inflammation, de l'infertilité, du diabète de type 2 et de la stéatose hépatique non alcoolique (manifestation hépatique d'un syndrome métabolique).

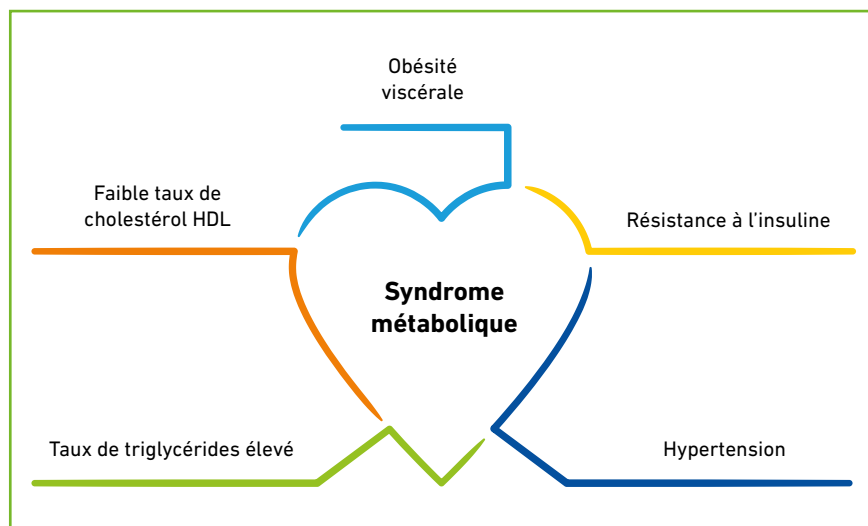


Fig. 2 : Syndrome métabolique.



### 3. Les maladies dermatologiques

De nombreuses maladies de peau sont associées à un syndrome métabolique [1].

>>> La plus répandue est certainement le psoriasis, car les comorbidités associées sont connues depuis longtemps. En cas d'obésité, le psoriasis est 2 fois plus fréquent, le diabète 1,5 fois plus fréquent.

>>> L'insulinorésistance peut induire un déséquilibre hormonal dans la circulation des androgènes : elle sera associée à l'acné, à l'alopécie androgénique et à l'hirsutisme.

>>> Dans l'acné, l'hyperinsulinémie intervient en augmentant la production d'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) et en diminuant l'IGFBP-3 (*Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3*) impliquées dans la prolifération des kératinocytes [2].

>>> Pour certains auteurs [3], l'alopécie androgénique précoce est un marqueur de l'IR.

>>> Dans le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), l'IR est souvent associée : il faudra la rechercher.

>>> Dans la rosacée, certains auteurs [4] recommandent l'investigation de l'IR. En effet, ils relatent qu'il existe des liens entre la rosacée et l'IR et quelques paramètres de facteurs de risque cardiovasculaire.

>>> L'*acanthosis nigricans*, présent dans certaines formes de diabète, se manifeste par une hyperkératose pigmentée des aisselles et du cou. C'est un des signes les plus marquants d'une IR sévère. La cause est en partie génétique, due à une mutation sur le récepteur à l'insuline ou en présence d'anticorps antirécepteurs à l'insuline [2].

>>> La maladie de Verneuil, ou hydradénite suppurée (HS), qui se présente sous formes de lésions nodulaires des grands plis, voire d'abcès, est liée à une inflam-

mation des glandes sudorales apocrines dont le canal excréteur se déverse dans l'unité du follicule pileux. Dans une étude menée en 2020 sur 37 patients, Özkur *et al.* [5] ont retrouvé un HOMA-IR supérieur à 2,5 chez 45,9 % des patients atteints de HS contre 8,1 % chez les cas contrôles. Il semble qu'une fréquence élevée d'IR et de syndrome métabolique ait été observée dans l'HS.

## ■ Biologie

### 1. Biologie classique

Glycémie et insulinémie à jeun, HOMA, CRP ultrasensible, SGOT, SGPT, gamma GT, ferritine seront utiles à connaître pour évaluer le degré d'inflammation de bas grade, d'IR et d'atteinte hépatique.

### 2. Index de HOMA-IR [6]

#### ● Définition

L'index de HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance*) assure le dépistage précoce du risque diabétique chez un patient. Cet examen est

pris en charge par la Sécurité sociale. Il a été développé à partir d'une modélisation mathématique des réponses quantitatives des principaux organes du métabolisme du glucose. Il s'obtient par des valeurs plasmatiques de la glycémie et de l'insuline à jeun. L'insulinémie est comprise entre 10 et 20 mU/L. Samesure, couplée à celle de la glycémie, nous donne une idée de la capacité de l'insuline à promouvoir l'entrée du glucose dans les tissus.

La formule du calcul est la suivante :

$$\frac{\text{glycémie à jeun (mmol/L)} \times \text{insulinémie à jeun (mU/mL)}}{22,5}$$

Les valeurs usuelles sont comprises entre 0,744 et 2,259 :

- HOMA < 1,6 : résultat normal ;
- HOMA entre 1,7 et 2,3 : début d'insulinorésistance ;
- HOMA > 2,4 : insulinorésistance importante.

Le patient doit être à jeun depuis 12 h et ne pas être diabétique. Il est très fréquent d'avoir une glycémie normale mais ce sera au prix d'une quantité élevée d'insuline et le HOMA sera élevé. Il existe un lien entre le taux de glycémie et le taux d'insulinémie selon la **figure 3**.

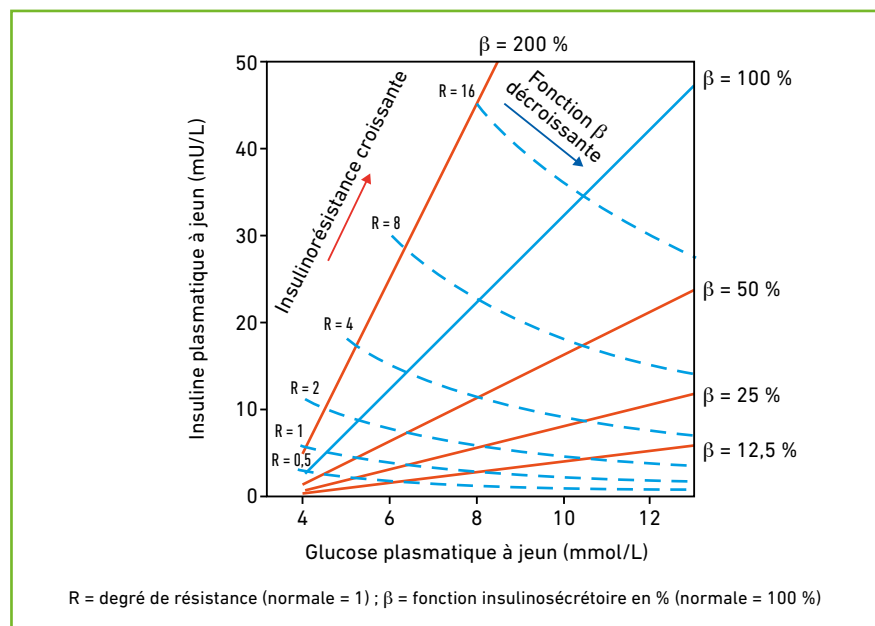


Fig. 3 : Graphique HOMA selon Petersen [7].

## Micronutrition et médecine fonctionnelle

### • Dans quelles indications le prescrire ?

L'examen sera prescrit devant :

- une pathologie des glandes sébacées importante (hyperséborrhée, acné inflammatoire, maladie de Verneuil, dermite séborrhéique) ;
- un syndrome métabolique, un surpoids, une obésité ;
- pour l'évaluation du risque à développer un diabète (antécédents familiaux, diabète gestationnel) ;
- un syndrome des ovaires polykystiques ;
- une hyperandrogénie ;
- une stéatose hépatique non alcoolique ;
- la mise en évidence d'une dysbiose intestinale.

### 3. Biologie fonctionnelle

Le profil des acides gras érythrocytaires permettra de constater un excès d'oméga-6 (acide arachidonique) et une carence en oméga-3 (acide eicosapentaénoïque) à l'origine d'une inflammation de bas grade pouvant aggraver l'IR.

Les métabolites organiques urinaires, prélevés sur les urines du patient, mettront en évidence les métabolites issus de la flore bactérienne et/ou fongique. Ils dépisteront une dysbiose intestinale avec une candidose digestive et/ou une flore de fermentation, et/ou une flore de putréfaction.

### ■ Conduite à tenir

#### 1. Changer de mode de vie

Perdre du poids, avoir une activité physique régulière (30 min/j), gérer le stress psychologique au quotidien, dépister et traiter une apnée du sommeil en augmentant la qualité et la durée de ce dernier sont des axes d'amélioration habituels dans les maladies de civilisation.

#### 2. Changer d'alimentation

Il convient de se rapprocher le plus possible d'un régime méditerranéen riche en

fibres, polyphénols, vitamines, oligoéléments et antioxydants tout en diminuant la consommation d'alcool. La prise en charge diététique de l'IR associée aux maladies de peau permettra, d'une part, d'améliorer les dermatoses et, d'autre part, de diminuer l'IR liée à un risque cardiométabolique important.

Pour les glucides, on conseillera des sucres à index glycémique faible.

Il faudra augmenter la consommation des oméga-3 : d'une part, avec des huiles variées (colza, noix, lin, cameline) et, d'autre part, avec des petits poissons gras (anchois, sardines, maquereaux et saumon) à raison de 2 fois par semaine.

Les polyphénols sont des anti-inflammatoires puissants : ils régulent la cascade des kinases, désactivent l'induction des facteurs de transcription et réduisent la production des médiateurs de l'inflammation. Les principales sources alimentaires sont les fruits et les légumes, les oignons rouges (quercétine), les baies rouges, les fruits à coque, les herbes aromatiques (origan, thym, romarin, coriandre), le thé, le cacao, le vin (resvératrol), le café, les épices (poivre rouge, poivre noir, curcuma, cannelle, gingembre, cardamome, clous de girofle) et, enfin, la berbérine.

#### 3. Les solutions micronutritionnelles pour améliorer la sensibilité à l'insuline

Traiter l'intestin est un préalable indispensable à toute prise en charge de l'IR et de l'inflammation, aussi bien en cas d'hyperperméabilité intestinale (glutamine 3 g/j) que de dysbiose.

La supplémentation se fera selon plusieurs axes :

#### • Rééquilibrage de la balance oméga-6/oméga-3

Ce rééquilibrage a pour but d'améliorer la fluidité membranaire et de limiter les effets pro-inflammatoires. Un apport

de 2 g/j d'oméga-3 (EPA + DHA) sera nécessaire en cas de non-consommation d'huile oméga-3 ou de petits poissons gras.

#### • La vitamine D

La prévalence de l'hypovitaminose D a augmenté dans les pays développés. Le récepteur à la vitamine D (VDR) est exprimé par les cellules  $\beta$  du pancréas. La déficience en vitamine D peut compromettre la capacité des cellules  $\beta$  à convertir la pro-insuline en insuline. De plus, chez les obèses, la vitamine D est séquestrée dans le tissu adipeux, ce qui nécessite d'augmenter les doses lors de la supplémentation. Dans l'IR, plusieurs études ont montré l'effet positif de la supplémentation en vitamine D chez des patients prédiabétiques. Lemieux *et al.* [8] ont démontré que la supplémentation avec 5 000 UI/j de vitamine D pendant 6 mois augmente la sensibilité à l'insuline et l'activité des cellules  $\beta$  pancréatiques.

#### • Le zinc

Les granules des cellules  $\beta$  du pancréas sont riches en zinc. Celui-ci favorise le stockage, la stabilisation, la sécrétion de l'insuline. Il optimise également le fonctionnement du récepteur à l'insuline. Il est indispensable pour la trophicité de la peau et des muqueuses et garantit le fonctionnement optimal de l'immunité. Sa carence est fréquente, il faudra chercher à obtenir des valeurs hautes de zincémie. La dose de 5 à 15 mg/j est un minimum à prendre sous forme de bisglycinate, gluconate, lactate ou citrate mieux tolérés.

#### • Le chrome

Il diminue avec l'âge. Un taux bas de chrome accroît l'insulino-résistance. En effet, le chrome est un cofacteur indispensable à l'activité tyrosine-kinase du récepteur à l'insuline, il augmente la liaison de l'insuline à son récepteur et le nombre de récepteurs à l'insuline. Par

ailleurs, il a un impact direct sur l'action de l'insuline en intracellulaire. L'effet de la supplémentation en chrome sur les paramètres du contrôle glycémique (glycémie et insuline à jeun, HbA1c et HOMA) chez des diabétiques de type 2 a été publié en 2020. Il s'agit d'une méta-analyse portant sur 28 études cliniques randomisées, contrôlées, qui permet d'affirmer que l'apport de chrome améliore ces paramètres [9]. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) recommandait en 2001 65 µg/jour pour un homme adulte et 55 µg/j pour une femme adulte.

### ● Le magnésium

Le magnésium est le cofacteur de plusieurs enzymes impliquées dans le métabolisme du glucose. Il joue un rôle important dans l'action de l'insuline et dans son entrée dans les tissus cibles [10]. L'apport nutritionnel conseillé (ANC) est de 420 mg/j pour un homme et 360 mg/j pour une femme.

### ■ Conclusion

Lorsque l'insulinorésistance est associée à une dermatose inflammatoire chronique, son dépistage par le test de HOMA et sa prise en charge sur le plan nutritionnel peuvent être d'une grande utilité.

### BIBLIOGRAPHIE

- ADIBI N, ROBATI RM. Skin and metabolic syndrome: a review of the possible associations. *J Res Med Sci*, 2021;26:16.
- LECERF JM. La peau, un organe qui parle. La lettre de la nutrition, n°21, mars 2017. Thermes de Brides-les-Bains.
- MATILAINEN V, KOSKELA P, KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet*, 2000;356:1165-1166.
- BELLI AA, OZBAS GOK S, AKBABA G *et al*. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Dermatol*, 2016;26:260-264.
- ÖZKUR E, ERDEM Y, ALTUNAY IK *et al*. Serum irisin level, insulin resistance, and lipid profiles in patients with hidradenitis suppurativa: a case control study. *An Bras Dermatol*, 2020;95:708-713.
- <https://labo-barla.eu/wp-content/uploads/2019/10/fiche-HOMA.pdf>
- PETERSEN KF, SHULMAN GI. Pathogenesis of skeletal insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2002;90:11G-18G.
- LEMIEUX P, WEISNAGEL SJ, CARON AZ *et al*. Effects of 6 months vitamin D supplementation of insulin sensitivity and secretion: a randomized, placebo controlled trial. *Eur J Endocrinol*, 2019;181:287-299.
- ASBAGHI O, FATEMEH N, MAHAZ RK *et al*. Effects of chromium supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes, a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*, 2020;161:105098.
- JUNJI TAKAYA, HIGASHINO H, KOBAYASHI Y. Intracellular magnesium and insulin resistance. *Magnes Res*, 2004;17:126-136.

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

# réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

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

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

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

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

## Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

### ■ Règlement

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

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

Date d'expiration : ..... Cryptogramme : .....

Signature :



## ■ Confrontation anatomoclinique

# Les infections bactériennes et à mycobactéries

→ **M.-D. VIGNON-PENNAMEN**  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

### ■ Dermatoses bactériennes

Les principales infections bactériennes cutanées sont dues à *Staphylococcus aureus*, aux streptocoques, au *Pseudomonas aeruginosa* et parfois à des germes anaérobies. On les classe selon le germe en cause, et surtout selon les structures impliquées et la profondeur de l'atteinte.

#### 1. Les infections bactériennes superficielles

##### ● Impétigo

L'impétigo est la forme la plus superficielle des pyodermites bactériennes. Il se voit surtout chez l'enfant. Chez l'adulte, il s'agit le plus souvent d'une impétiginisation d'une dermatose préexistante. Il se présente sous la forme de

vésicules se transformant rapidement en pustules puis en croûtes jaunâtres. Si une biopsie est réalisée, elle montre une vésiculo-pustule sous-cornée, parfois intraépidermique, renfermant des polynucléaires neutrophiles. La cavité peut être bordée de quelques kératinocytes acantholytiques (**fig. 1**).

##### ● Folliculite suppurée et furoncle

Il s'agit ici d'une infection du follicule pilosébacé. Cliniquement, la folliculite correspond à une papulo-pustule folliculaire. Le furoncle est plus profond, et se traduit par une induration douloureuse et chaude aboutissant à une suppuration. Au microscope, on observe une inflammation neutrophilique centrée par le follicule dont la paroi peut être détruite (**fig. 2**). Parfois, les neutrophiles se localisent dans l'ostium folliculaire. Dans le furoncle, l'inflammation touche la partie profonde du follicule qui est détruit.

##### ● Ecthyma

L'ecthyma est une forme creusante d'impétigo que l'on voit le plus souvent sur les membres inférieurs de patients précaires. L'épiderme est ulcéré, le derme est nécrotique, siège d'un infiltrat neutrophilique suppuré.

##### ● Épidermolyse staphylococcique aiguë (staphylococcal scalded skin syndrome ou SSSS)

Ces infections avec décollement épidermique sont dues à des bactéries produisant des toxines exfoliantes qui induisent une destruction des ponts d'union interkératinocytaires. Le SSSS touche principalement les jeunes enfants. Les rares cas décrits chez l'adulte surviennent dans le contexte d'une immunosuppression ou chez l'insuffisant rénal. Il se caractérise par une éruption scarlatiniforme prédominant dans les grands plis suivie de bulles flasques qui se rompent faci-

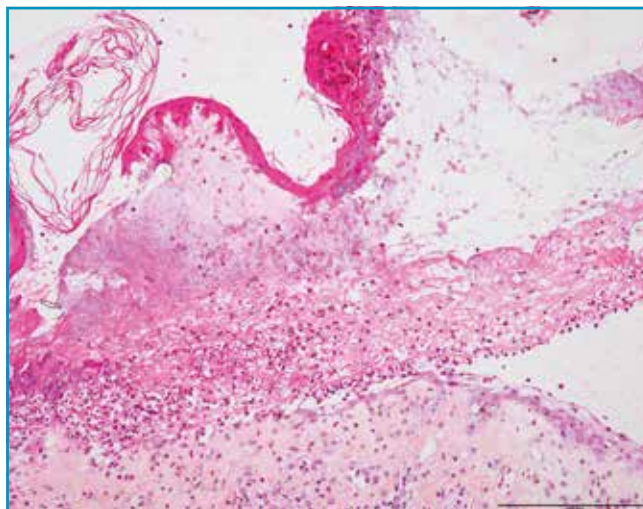


Fig. 1 : Pustule sous-cornée au cours d'un impétigo.

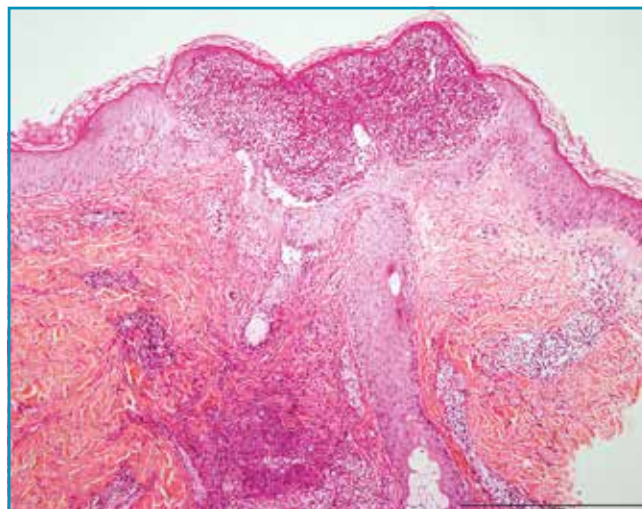
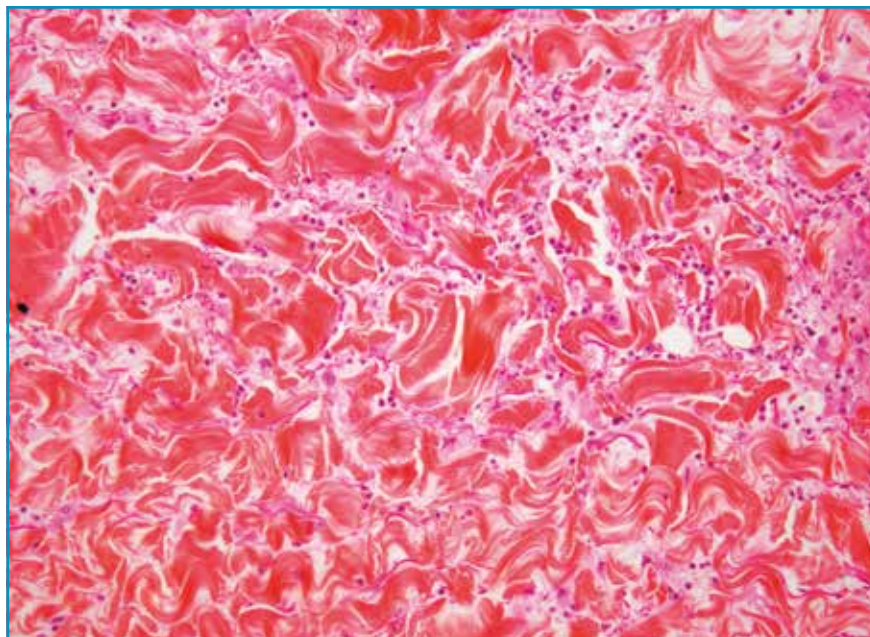


Fig. 2 : Folliculite suppurée.





**Fig. 3 :** Infiltrat neutrophilique dispersé au sein d'un derme œdémateux lors d'un érysipèle.

lement avec signe de Nikolsky. L'image histologique est celle d'un décollement superficiel sous-corné contenant de rares polynucléaires neutrophiles et des kératinocytes acantholytiques. L'infiltrat dermique superficiel sous-jacent est discret et polymorphe.

## 2. Les infections bactériennes profondes

### ● Érysipèle

L'érysipèle, ou dermohypodermite bactérienne non nécrosante, se traduit par un placard érythémateux, chaud, douloureux avec bordure parfois saillante et extension centrifuge. On le voit sur le visage ou aux membres inférieurs. La biopsie, rarement faite, montre une inflammation dermohypodermique reposant sur un collagène œdémateux. L'infiltrat est épars, fait de polynucléaires neutrophiles sans formation d'abcès (**fig. 3**).

### ● Cellulite/fasciite nécrosante

Cette infection grave survient sur terrain débilité, surtout sur les membres

inférieurs. Elle débute par un œdème érythémateux qui se couvre de bulles avec apparition d'une ulcération nécrotique violacée. L'aspect histologique est celui d'une nécrose suppurée du derme

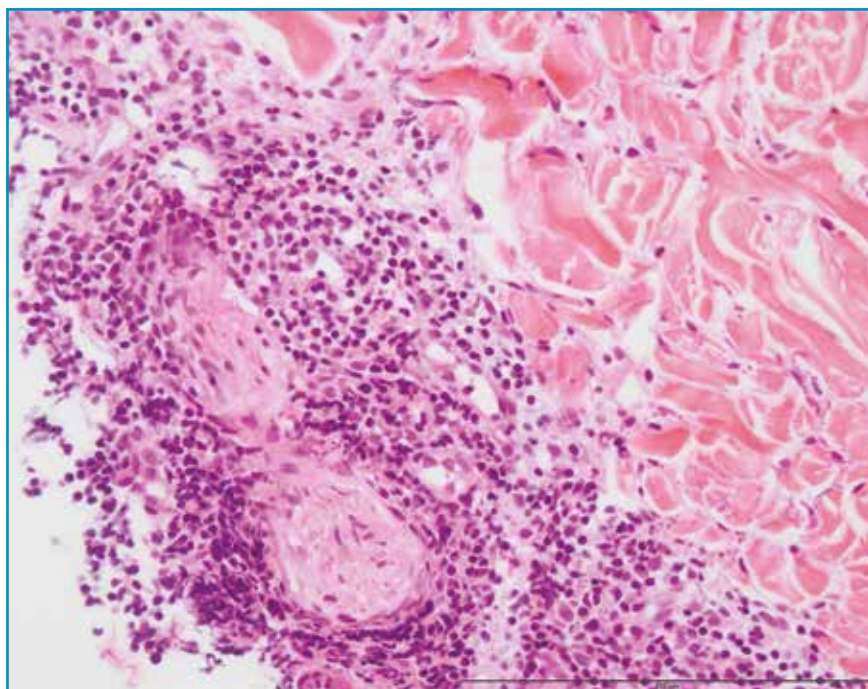
profond et sous-cutanée avec extension le long des fascias associée à des thromboses vasculaires.

## ■ Autres bactéries

### 1. Borréliose

La borréliose est transmise à l'homme par morsure de tique. Les manifestations de la borréliose européenne et de la borréliose de Lyme sont liées à une infection par les *Borrelia burgdorferi* qui comprennent plusieurs espèces.

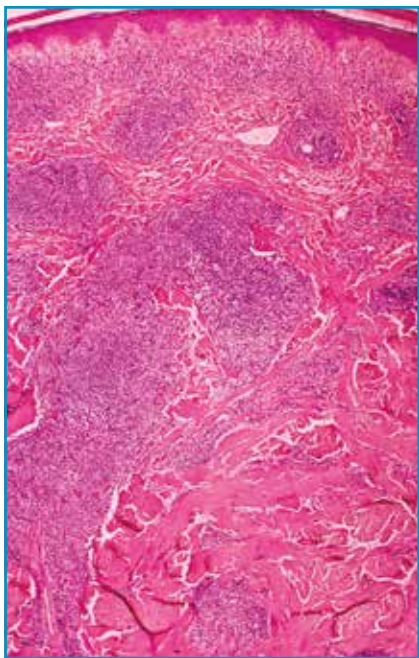
L'érythème migrant caractérise la phase précoce de l'infection. Il survient quelques jours à plusieurs semaines après la morsure de tique. Il s'agit d'une macule érythémateuse de croissance annulaire centrifuge. Le point de piqure central peut être visible. Les lésions sont parfois multiples. La biopsie peut orienter le diagnostic si elle montre un infiltrat interstitiel dermique peu abondant fait de lymphocytes et plasmocytes venant se grouper autour des filets nerveux (**fig. 4**).



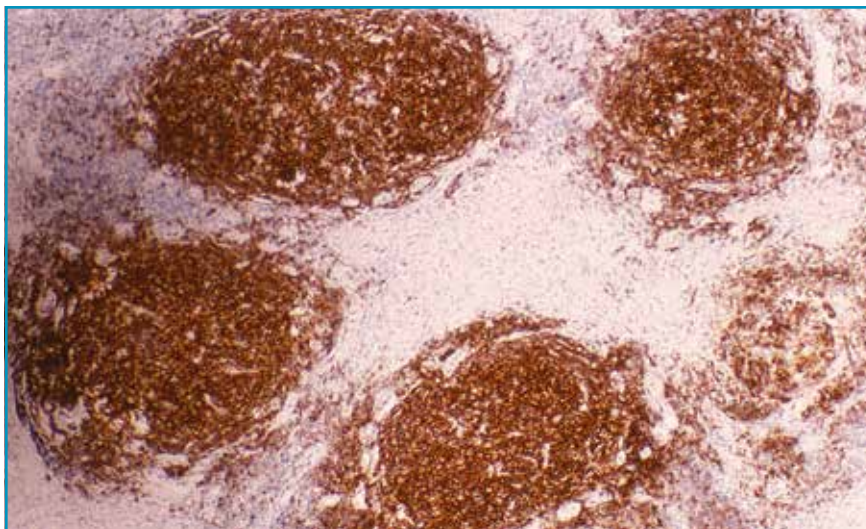
**Fig. 4 :** Érythème migrant : infiltrat interstitiel lymphoplasmocytaire.



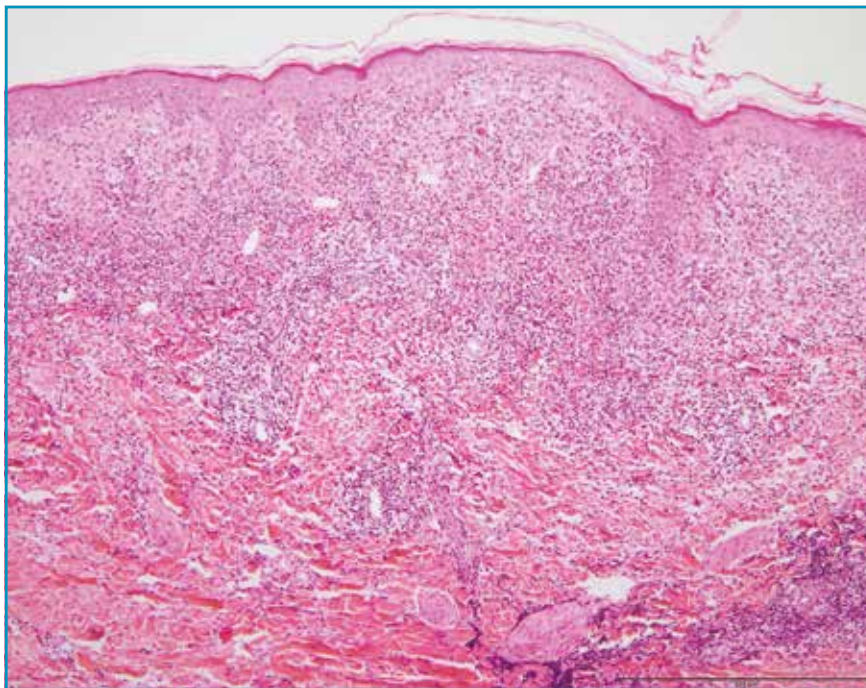
## Confrontation anatomoclinique



**Fig. 5 :** Lymphocytome cutané borrélien : infiltrat lymphoïde dermique avec centres germinatifs.



**Fig. 6 :** Lymphocytome cutané borrélien : nodules de lymphocytes B CD20+.



**Fig. 7 :** Adermatite chronique atrophifiante : dense infiltrat dermique en bande.

Le lymphocytome cutané bénin borrélien se voit surtout en Europe, souvent lié à *Borrelia afzelii*. Il se caractérise par un nodule ferme rouge brun siégeant préférentiellement sur le visage, le lobe de l'oreille, le mamelon et la région génitale. La biopsie montre un infiltrat lymphoïde de l'ensemble du derme avec follicules lymphoïdes réactionnels (**fig. 5**). En immunohistochimie, les lymphocytes B soulignés par le CD20 sont groupés en nodules (**fig. 6**) et sont entourés de lymphocytes T marqués par le CD3. Les centres germinatifs visualisés sur le CD21 sont intensément marqués par le Ki67, apportant un argument en faveur de leur nature réactionnelle. Ce lymphocytome cutané bénin peut cependant être difficile à différencier d'un lymphome B cutané de la zone marginale. On cherchera une monotypie plasmocytaire kappa ou lambda et une clonalité lymphocytaire B pour porter le diagnostic de lymphome.

La borréliose tardive se manifeste en Europe par l'acrodermatite chronique atrophifiante. Elle siège sur un membre,

débutant par un érythème rosé parfois violacé. Secondairement, s'installe une atrophie dermoépidermique. La biopsie montre, comme dans l'érythème migrant, un infiltrat lymphoplasmocytaire interstitiel qui peut rester discret, évocateur d'une infection borrélienne s'il entoure les filets nerveux. Dans certains cas, le diagnostic peut prêter à

confusion avec un mycosis fongoïde si l'infiltrat est en bande sous-épidermique avec altérations lichénoïdes (**fig. 7**).

### 2. Infections à *Bartonella bacilliformis* et à *Bartonella henselae*

Ces agents infectieux sont responsables de lésions cutanées proches.

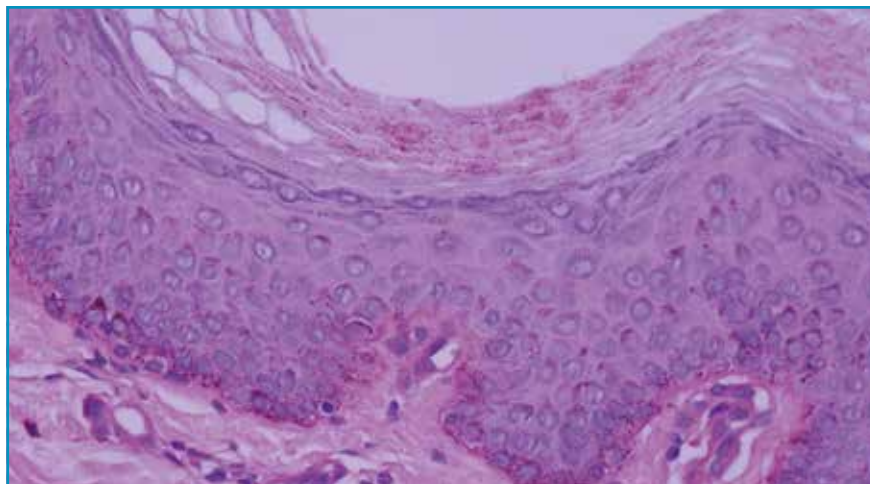


Fig. 8 : Coloration par le PAS d'un érythrasma.

Le premier présent en Amérique du Sud définit la *verruca peruana* et le second l'angiomatose bacillaire. L'angiomatose bacillaire ne survient que chez des sujets profondément immunodéprimés contrairement à la *verruca peruana*. Cliniquement, il s'agit de nodules angiomateux. Histologiquement, on observe une prolifération vasculaire dermique superficielle associée à un infiltrat neutrophilique. Les vaisseaux sont bordés de cellules endothéliales à cytoplasme abondant contenant un matériel grisâtre correspondant aux bacilles que l'on pourrait identifier sur la coloration de Whartin-Starry de réalisation délicate.

### 3. Infections cutanées à corynébactéries

Ces infections comprennent l'érythrasma, la trichobactériose axillaire et la kératolyse ponctuée.

>>> Dans l'érythrasma, l'érythème maculeux finement squameux rouge ou brun prédomine dans les plis. Il est biopsié après échec des traitements antifongiques. Sous le microscope, la peau apparaît normale et ce n'est que sur la coloration par le PAS que l'on peut voir de très fins bacilles au sein de la couche cornée (fig. 8).

>>> La kératolyse ponctuée est cliniquement caractérisée par de multiples petits puits plantaires donnant un aspect criblé sur fond de macération. La couche cornée focalement dissociée contient de multiples bactéries.

## Tuberculose et mycobactérioses atypiques

### 1. Tuberculose cutanée

Les manifestations cutanées de la tuberculose sont multiples. Certaines ne sont plus rencontrées dans les pays à faible prévalence de la maladie, comme le chancre tuberculeux, le scrofuloderme, la tuberculose péri-orificielle, les gommes. Les formes les plus fréquentes de la tuberculose aujourd'hui sont des manifestations d'hypersensibilité, qu'il s'agisse de l'érythème induré de Bazin ou des tuberculides papulo-nécrotiques.

>>> L'érythème induré de Bazin est une panniculite lobulaire où l'infiltrat associe des lymphocytes, des plasmocytes et surtout des plages mal limitées d'histiocytes épithélioïdes parfois plurinucléés et parfois des foyers de nécrose.

>>> Les tuberculides papulo-nécrotiques comportent une zone de nécrose dermoépidermique entourée d'histiocytes

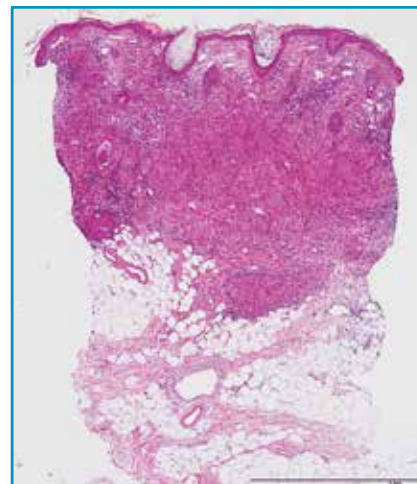


Fig. 9 : Lupus tuberculeux : granulomes épithélioïdes.

cytes épithélioïdes organisés en palissade à la manière du lupus miliaire.

>>> La tuberculose verruqueuse et le lupus tuberculeux que l'on peut encore voir sont dus à une réinoculation ou à une dissémination hématogène à partir d'un foyer profond.

La tuberculose verruqueuse est faite d'une plaque hyperkératosique souvent située sur la main tandis que le lupus tuberculeux se présente sous la forme d'une plaque rouge violacée du visage à bords irréguliers dont le centre devient cicatriciel. Dans les deux cas, la biopsie montre un infiltrat granulomateux dermique d'histiocytes épithélioïdes avec parfois des petits foyers de nécrose (fig. 9). Selon le type de lésion, l'épiderme est hyperplasique ou atrophique. La coloration par le Ziehl est généralement négative.

### 2. *Mycobacterium marinum*

Cet agent, dont le réservoir est l'eau, est le plus fréquemment impliqué dans les mycobactérioses cutanées. On parle de granulome des piscines ou de granulome des aquariums. Il siège le plus souvent sur les mains ou les avant-bras suite à un traumatisme minime. Il s'agit de papules ou nodules inflammatoires squameux ou kératosiques. Lorsque les lésions sont multiples, elles se disposent de manière



## Confrontation anatomoclinique

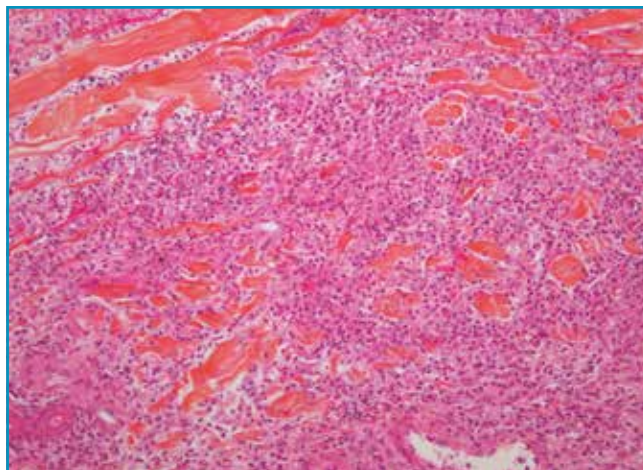


Fig. 10 : Infection à *M. chelonae* : infiltrat granulomateux et neutrophilique.

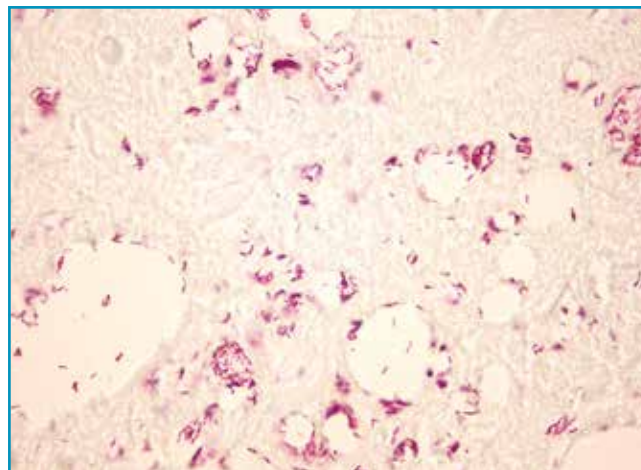


Fig. 11 : Vaste nécrose dermohypodermique lors d'un ulcère de Buruli.

sporotrichoïde. La biopsie montre un infiltrat diffus du derme atteignant l'hypoderme, granulomateux, épithélioïde, avec peu ou pas de bacilles identifiables sur la coloration par le Ziehl.

### 3. Mycobactéries du groupe chelonae

Ces mycobactéries (*M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*) à croissance rapide se développent surtout chez les patients immunodéprimés. Elles sont plus rares chez l'immunocompétent, survenant sur des sites d'inoculation lors de traumatismes, d'un traitement par mésothérapie, par acupuncture ou lors de tatouages. La mycobactérie se trouve dans l'eau non stérile utilisée pour nettoyer les instruments ou diluer les pigments. Cliniquement, il s'agit de nodules inflammatoires qui peuvent s'ulcérer. Histologiquement, l'infiltrat est granulomateux, épithélioïde et suppuré avec de nombreux bacilles sur la coloration par le Ziehl (fig. 10).

### 4. Mycobacterium ulcerans

Il est responsable de l'ulcère de Buruli, infection d'inoculation dans les régions tropicales. Il se caractérise par une ulcération profonde avec nécrose étendue et disséquante siégeant surtout au membre inférieur. La nécrose est bien visible sous le microscope, située dans le derme et l'hypoderme, peu ou pas inflammatoire

et riche en bacilles sur la coloration par le Ziehl (fig. 11).

### 5. Maladie de Hansen/lèpre

Cette infection chronique due à *M. leprae*, ou bacille de Hansen, comporte un grand polymorphisme clinique dépendant de la charge bacillaire et de la réponse immunitaire de l'hôte.

On distingue les formes tuberculoïdes paucibacillaires avec bonne réponse immune. Les lésions sont peu nom-

breuses, asymétriques, de grande taille, faites de macules hypochromiques et hypoesthésiques ou plus infiltrées annulaires. À la biopsie, l'infiltrat dermique est épithélioïde, entourant les annexes sudorales et les filets nerveux qui peuvent être détruits. Ces granulomes épithélioïdes sont associés à un dense infiltrat lymphocytaire, et la coloration par le Ziehl est négative ou ne montre que de rares bacilles (fig. 12).

À l'autre pôle, les formes lépromateuses, multibacillaires, sont associées à une mau-

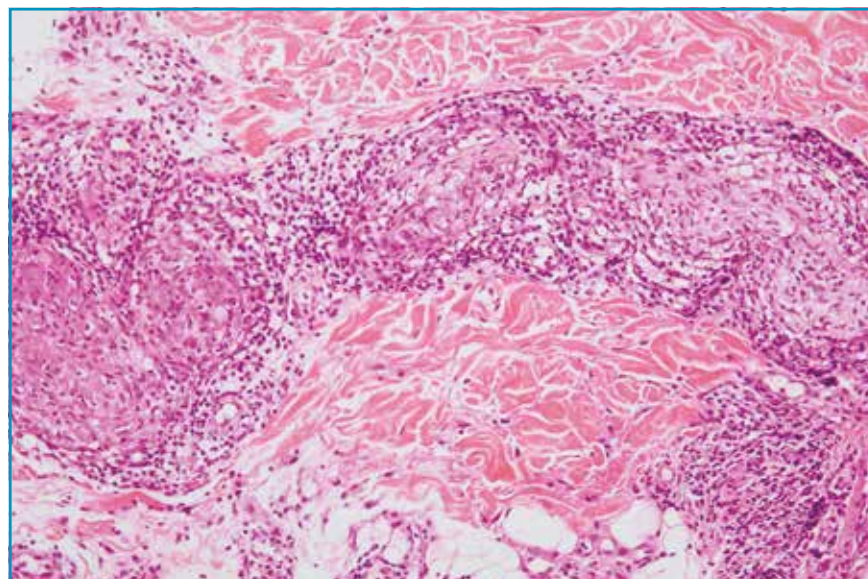
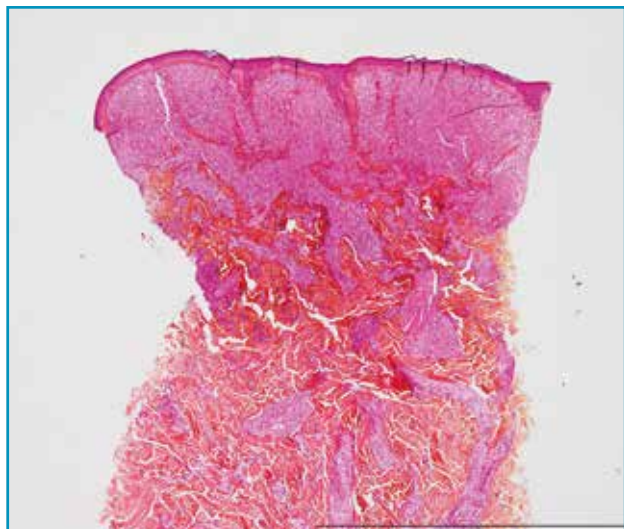
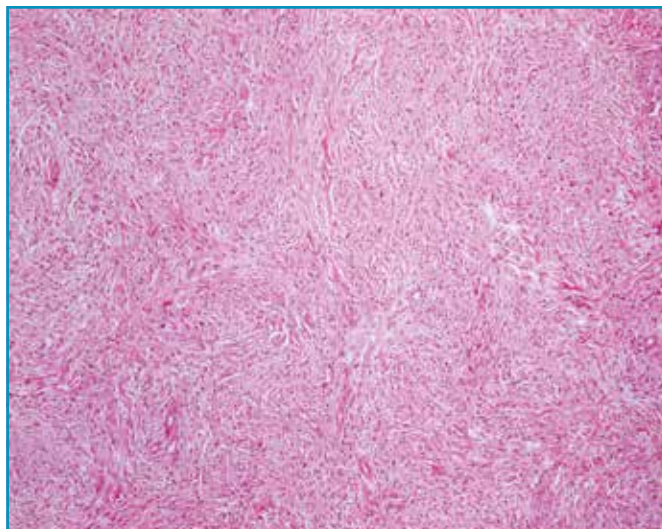


Fig. 12 : Lèpre tuberculoïde : granulomes épithélioïdes périnerveux.





**Fig. 13 :** Lèpre lépromateuse : infiltration diffuse de cellules de Virchow.



**Fig. 14 :** Infiltrat histiocytaire pseudo-tumoral au cours d'une lèpre histoïde de Wade.

vaie réponse immune. Les lésions sont multiples, étendues, symétriques, faites de macules de petite taille, et plus souvent de nodules ou lépromes parfois confluant en une infiltration diffuse donnant au visage un aspect léonin. Histologiquement, l'infiltrat dermique est diffus, englobant les glandes sudorales et les filets nerveux. Il

est fait d'histiocytes à cytoplasme éosinophile pâle, vacuolaire (cellules de Virchow), renfermant un grand nombre de bacilles parfois groupés en globi sur la coloration par le Ziehl. L'infiltrat lymphocytaire est discret ou absent (**fig. 13**). Le tableau anatomoclinique de la lèpre histoïde de Wade correspond à une lèpre

multibacillaire dont les lésions cutanées sont faites de multiples papules fermes disséminées tandis que la biopsie montre un infiltrat dermique dense pseudo-tumoral fait d'histiocytes ovoïdes ou fusiformes, pouvant être confondu avec un histiocytofibrome si l'on ne réalise pas de coloration par le Ziehl (**fig. 14**).

### Les Laboratoires Bailleul s'engagent auprès des patients dans la lutte contre le cancer avec l'association RoseUp

Les Laboratoires Bailleul s'associent avec RoseUp en mettant en place une opération spéciale intitulée "Ensemble contre le cancer" du 1<sup>er</sup> septembre au 31 octobre 2021.

Ainsi, pour chaque cure de Cystiphane comprimés de 3 mois achetée en pharmacie, 1 € sera reversé à l'association. Ce don permettra à l'association de renforcer ses actions auprès des patientes et de continuer à les accompagner pendant et après cette dure épreuve.

Parce que 65 % des patients sous chimiothérapie présentent une alopecie induite, Cystiphane est une gamme complète composée d'un shampoing et d'une lotion antichute pour une action locale, ainsi que d'un complément alimentaire pour aider les cheveux à retrouver toute leur force et leur vitalité. Cystiphane est à utiliser uniquement lorsque le traitement anti-cancéreux est terminé.

J.N.

D'après un communiqué de presse des Laboratoires Bailleul

# AVANCER SE PROJETER SOURIRE



## PSORIASIS EN PLAQUES DE L'ADULTE<sup>1</sup>

**TREMFYA®** est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-santé.fr](http://www.has-santé.fr).

Liste I. Remb Séc Soc à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception. Agréés collect. Inscrits sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

**Médicament d'exception :** prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique. **PIH à 1 an** - Initiation et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.

1. Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) TREMFYA®.

2. Avis de la commission de transparence TREMFYA® du 8 octobre 2018.

## NOUVELLE INDICATION

## RHUMATISME PSORIASIQUE DE L'ADULTE<sup>1</sup>

**TREMFYA®**, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur (voir propriétés pharmacodynamiques).

Non remboursable à la date du 16/10/2020



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