

réalités

n° 307

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Comment je prends en charge des engelures/pseudo-engelures

**Réflexion sur la prise en charge systémique
des carcinomes épidermoïdes cutanés avancés**

Mise en place d'une activité de télédermatologie

Pathologie génitale à HPV chez l'homme

**Particularités sémiologiques des dermatoses
sur les peaux de phototypes foncés**



COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRETARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
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

imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2022

Sommaire

Janvier 2022

Cahier 1

n° 307

REVUES GÉNÉRALES

6 Comment je prends en charge
des engelures/pseudo-engelures
D. Kottler

13 Réflexion sur la prise en charge
systémique des carcinomes
épidermoïdes cutanés avancés
E. Archier

20 Mise en place d'une activité
de télédermatologie
M. Bataille

29 Pathologie génitale à HPV
chez l'homme
J.-N. Dauendorffer

41 Particularités sémiologiques
des dermatoses sur les peaux
de phototypes foncés dites "noires"
A. Mahé

PEAU ET MÉDECINE LÉGALE

50 Hyperpigmentation post-inflammatoire
à la suite d'actes esthétiques
S. Kornfeld-Lecanu

MICRONUTRITION ET MÉDECINE FONCTIONNELLE

51 La dopamine,
c'est "l'envie d'avoir envie" !
S. Béchaux



CONGRÈS

57 Psoriasis et rhumatisme psoriasique :
vers de nouvelles perspectives
de prise en charge ?
P.-A. Bécherel

Un cahier 2 "La cathélicidine LL37
dans une inflammation complexe",
et un cahier 3 "Compte rendu de la Soirée d'automne
4 novembre 2021"
sont routés avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 40.

Image de couverture :
©kungfu01@shutterstock.com

Retenez dès aujourd'hui les dates des

17^{es}



**Jeudi 20
et Vendredi 21
octobre 2022**

Le Dock Pullman
Paris-Aubervilliers



www.realites-dermatologiques.com

I Revues générales

Comment je prends en charge des engelures/pseudo-engelures

RÉSUMÉ : Les engelures sont des lésions cutanées inflammatoires acrales induites par le froid, principalement localisées aux pieds et aux doigts. Pour le dermatologue, la prise en charge consistera à éliminer une atteinte acrale d'une autre pathologie ou une connectivite débutante (pseudo-engelure) avant de pouvoir conclure à des engelures idiopathiques bénignes.

La prise en charge repose sur la prévention contre le froid et l'arrêt du tabac. L'utilisation de topiques comme les dermocorticoïdes ou de traitements systémiques comme les inhibiteurs calciques reste fréquente même si aucune étude n'appuie leur efficacité.



D. KOTTLER

Service de Dermatologie,
CHU CAEN-NORMANDIE.

Les engelures constituent un acrosyndrome cutanéovasculaire idiopathique bénin lié à une hypersensibilité au froid. Le terme anglo-saxon correspondant dans la littérature est *perniosis* ou *chilblain*. Les engelures sont “classées” parmi les acrosyndromes vasculaires. Elles ne sont pas dues directement au froid contrairement aux gelures. Elles résulteraient d'une vasoconstriction prolongée anormale déclenchée par le froid et conduisant à une hypoxie cutanée puis à une réponse inflammatoire locale chez des personnes prédisposées [1].

Les engelures constituent un motif de consultation fréquent, indépendamment de leur regain de notoriété depuis le début de la pandémie de COVID-19. Alors qu'il s'agit de lésions bénignes connues de tous, elles conduisent souvent à la pratique d'explorations paracliniques exhaustives par crainte de passer à côté d'un diagnostic différentiel ou d'une connectivite.

Nous détaillerons tout d'abord le tableau clinique des engelures idiopathiques puis nous discuterons des diagnostics différentiels et des engelures

secondaires, encore appelées pseudo-engelures. Enfin, les traitements seront abordés.

■ Les engelures idiopathiques

1. Clinique

Les circonstances d'apparition des engelures idiopathiques sont stéréotypées et forment la base du diagnostic. Les engelures surviennent après une exposition continue à une température basse mais restant supérieure au point de congélation (8 à 10 °C). Elles sont décrites dès l'automne et parfois jusqu'au printemps. L'humidité, climatique ou liée à la transpiration du patient, semble être un facteur déclenchant important. Certaines professions, activités de loisir extérieures ou conditions de vie favorisent leur apparition. Tous les âges peuvent être atteints mais il s'agit le plus souvent d'enfants ou d'adultes de moins de 30 ans avec une nette prédominance féminine.

L'interrogatoire rapporte souvent un terrain familial de lésions identiques [2] et, dans plus de 70 % des cas, un acro-

olumiant®

(baricitinib) comprimés

MAINTENANT DISPONIBLE

1^{ER} INHIBITEUR DE JAK ORAL*

dans la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte

EFFICACITÉ

Réduction de la sévérité et de l'étendue des lésions cutanées en monothérapie ou en association aux dermocorticoïdes^{a(1,2)}

RAPIDITÉ

Réduction de l'intensité du prurit dès la première semaine de traitement en monothérapie^{b(1)}

EXPÉRIENCE

Plus de 230 000 patients traités par Olumiant® dans le monde^{c(3)}

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

OLUMIANT® est un traitement de deuxième intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.⁽²⁾

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

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

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

Médicament d'exception, prescription en conformité avec 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 rhumatologie et en dermatologie. Remb. Séc. Soc. à 65% et agréé aux collectivités.^{**}

* Décision d'AMM européenne en date du 19/10/2020 ; ** JORF du 31 mars 2021.

a. Proportion significativement plus grande de patients randomisés dans les groupes baricitinib 4 mg a atteint une réponse IGA de 0 ou de 1 et un score EASI-75 vs placebo à la semaine 16, dans les études en monothérapie (BREEZE-AD1 et -AD2) et en association avec des corticoïdes topiques (CT [BREEZE-AD7])¹ ; **b.** Proportion significativement plus importante de patients randomisés dans les groupes baricitinib 4 mg a atteint une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit vs placebo dès la 1^{ère} semaine de traitement dans les études en monothérapie BREEZE-AD1 et AD2, et dès la 2^{ème} semaine en association avec des CT dans l'étude BREEZE-AD7 ; $p < 0,002$ ¹ ; **c.** Depuis l'essai clinique RA-BEAM, débuté en 2012 chez 1307 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère, non répondeurs au méthotrexate (population AMM).

vIGA-AD (Validated Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis) : score évaluant la sévérité des lésions cutanées, de façon globale, à un moment donné. Niveau de sévérité classé grâce à une échelle numérique allant de 0 (absence de lésions cutanées) à 4 (atteinte cutanée sévère)² ; **EASI** (Eczema Area and Severity Index) : évaluation de l'étendue et de la sévérité des lésions.²

1. Résumé des Caractéristiques du Produit OLUMIANT® ; **2.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence OLUMIANT® du 03/02/2021. **3.** PSUR Olumiant® 08 (période du 14 août 2020 au 13 février 2021), pages 14 et 15 : Données d'exposition post-commercialisation au 31 janvier 2021.

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 : Engelures idiopathiques sur terrain d'acrocyanose primitive (A), sur terrain d'anorexie mentale (B) ou avec évolution post-bulleuse (C). © Collection personnelle.

syndrome préexistant comme une acrocyanose ou un syndrome de Raynaud. L'insuffisance pondérale (amaigrissement récent, anorexie mentale, etc.) est un facteur favorisant fréquemment rapporté (fig. 1) [3]. L'introduction d'un traitement vasoconstricteur doit être recherchée.

La description clinique est, elle aussi, assez stéréotypée : les patients se plaignent de prurit intense et parfois de douleurs ou de brûlures. Les lésions sont localisées de façon bilatérale et symétrique aux orteils (fig. 2), ainsi qu'à la face dorsale des doigts. Les autres

extrémités (comme les talons, le nez et les oreilles) peuvent être touchées. Il s'agit de macules érythémateuses ou violines, œdémateuses, avec parfois un aspect luisant. Des formes bulleuses puis kératosiques sont possibles en fonction de la phase évolutive. Les lésions peuvent s'ulcérer et se surinfecter mais elles ne sont pas spontanément nécrotiques.

Les engelures évoluent par poussées de 1 à 3 semaines mais peuvent récidiver ou persister tout l'hiver. De même, elles peuvent récidiver plusieurs hivers de suite.

On peut décrire un acrosyndrome sous-jacent mais le reste de l'examen clinique est normal.

La Mayo Clinic a proposé des critères diagnostiques pour les engelures idiopathiques [4]. Le diagnostic positif nécessite le critère majeur et au moins un des trois critères mineurs dont un critère histologique (tableau 1). En pratique, le diagnostic est clinique et seules des circonstances de survenue atypiques ou une évolution inhabituelle doivent conduire à des explorations complémentaires. Par conséquent, les biopsies ne sont que rarement réalisées.



Fig. 2 : Engelures idiopathiques des orteils. © Collection personnelle.

Critère majeur
Érythème et œdème persistant plus de 24 heures et localisés en région acrale.
Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> ● Début et/ou aggravation lors des mois les plus froids de l'année. ● Biopsie cutanée montrant une histologie compatible avec une engelure (par exemple, œdème dermique avec un infiltrat lymphocytaire superficiel et profond et tropisme périvasculaire) et sans argument pour un lupus érythémateux. ● Réponse au traitement conservateur, c'est-à-dire au réchauffement et séchage des zones affectées.

Tableau 1 : Critères diagnostiques des engelures idiopathiques selon la Mayo Clinic.

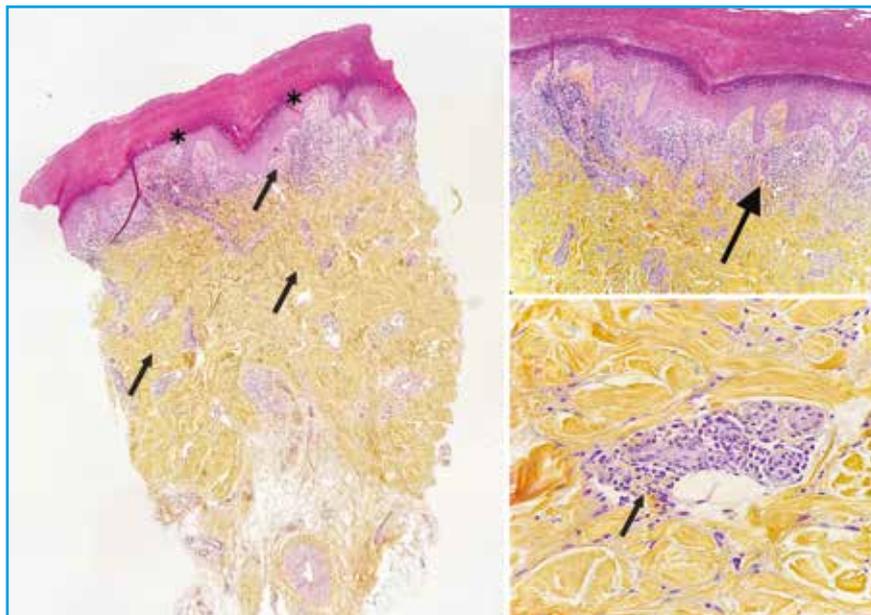


Fig. 3 : Histologie d'engelure idiopathique d'un orteil : œdème dermique superficiel (*) avec un infiltrat lymphocytaire superficiel et profond intense (flèches) et tropisme péri-annexiel notamment péri-sudoral. © Collection personnelle.

2. Histologie

En cas de biopsie cutanée, les signes histologiques caractéristiques, surtout s'ils sont associés, sont les suivants [5] :

- un œdème dermique superficiel, constitué majoritairement de lymphocytes T ;
- un infiltrat lymphocytaire superficiel et profond intense ;
- une prédominance de l'infiltrat profond autour des annexes sudorales ;
- des nécroses kératinocytaires isolées sans vacuolisation de la basale, des thrombus des petits capillaires dermiques.

L'immunofluorescence directe est normalement négative (**fig. 3**).

Quand les engelures ne sont pas typiques

Devant des lésions acrales, notre attention doit être attirée par un terrain ne correspondant pas à la description ci-dessus, c'est-à-dire :

- âge de survenue tardif (> 40 ans) ;

- survenue en dehors de la saison froide ou durée prolongée dépassant la période froide ;
- facteurs de risque cardiovasculaire, notamment artérite des membres inférieurs ;
- tabagisme important ou consommation importante de cannabis ;
- lésions douloureuses ou d'évolution nécrotique ;
- association avec des lésions dermatologiques non acrales.

L'examen clinique complet ainsi que la palpation des pouls périphériques permet ensuite de classer ces lésions dans deux tableaux cliniques distincts :

- un tableau d'engelures mais avec des circonstances d'apparition atypiques. Nous rechercherons des engelures secondaires (pseudo-engelures) d'origine hématologique et un lupus-engelure (*chilblain lupus*) ;
- des lésions acrales ne correspondant pas à des engelures mais à une autre pathologie, notamment une vascularite, une cryopathie ou une pathologie macrovasculaire.

1. Les engelures secondaires

Devant un tableau clinique d'engelures, l'origine secondaire sera suspectée devant un âge tardif, une durée ou une survenue en période non froide, et devant d'autres symptômes ou signes cliniques évocateurs de connectivite ou d'hémopathie. On proposera selon le contexte un bilan à la recherche d'un lupus systémique ou d'une hémopathie débutante comme un syndrome myéloprolifératif, une leucémie aiguë ou une leucémie chronique myélomonocytaire [6].

Le lupus-engelure est cliniquement peu différentiable d'engelures idiopathiques lorsqu'il n'y a pas d'autres lésions lupiques ou d'antériorité de lupus. Les signes pouvant orienter sur le diagnostic sont la persistance au-delà de la saison froide, le sexe féminin [7] et l'atteinte plus volontiers du talon et de la face latérale du pied (**fig. 4A**). L'association avec un lupus systémique est faible, de l'ordre de 10 à 20 %, comme pour le lupus cutané chronique céphalique. L'atteinte systémique peut survenir des mois après [7]. L'association avec la présence d'anticorps anti-Ro/SSA est controversée [8]. Il faut dissocier le lupus-engelure des autres formes de lupus cutané avec une localisation digitale (lupus cutané subaigu et discoïde, **fig. 4B et C**), qui peuvent aussi s'aggraver avec le froid, et des lésions de vascularite lupique signes d'un lupus systémique actif (**fig. 4D**).

Histologiquement, il n'existe aucun signe parfaitement discriminant entre les engelures idiopathiques et lupiques. On décrit dans ces dernières plus souvent une vacuolisation de la membrane basale (**fig. 5**) et un dépôt de mucine plus important [7, 9]. Une bande lupique peut être recherchée le long de la membrane basale par immunofluorescence directe.

Les engelures secondaires aux hémopathies peuvent être soit comparables à des engelures idiopathiques [10], soit correspondre à des localisations cutanées

Revue générale



Fig. 4 : Lupus engelure (A) et autres atteintes acrales lupiques (B : lupus cutané subaigu ; C : lupus discoïde ; D : vascularite lupique dans le cadre d'une poussée de lupus systémique). © Collection personnelle.

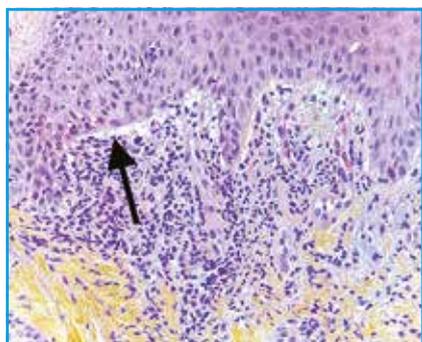


Fig. 5 : Histologie d'engelure lupique de l'orteil. Agrandissement sur la vacuolisation de la membrane basale avec infiltrat lymphocytaire dermique superficiel dense (flèche). © Collection personnelle.

de l'hémopathie [11] dont l'histologie pourra aider au diagnostic.

Le bilan proposé en première intention devant des engelures aux circonstances atypiques sera un bilan sanguin comportant une numération formule sanguine, une électrophorèse des protéines sanguines, les anticorps antinucléaires. La réalisation d'une biopsie cutanée sera discutée. La capillaroscopie ne sera proposée qu'en cas d'acro syndrome permanent ou paroxystique associé (acrocyanose ou syndrome de Raynaud), *a fortiori* s'ils sont eux aussi de début tardif, sans agrégation familiale.

Le suivi est nécessaire car dans ces deux orientations diagnostiques, hématologique ou dysimmunitaire, la pathologie primitive peut apparaître secondairement.

2. Les autres lésions acrales

Les autres diagnostics différentiels devant des lésions acrales, notamment hivernales, sont répertoriés dans le **tableau II**. Il peut s'agir de lésions directement secondaires au froid (température autour du point de congélation), de conséquences de lésions macrovasculaires (artérite décompensée) ou microvasculaires inflammatoires (vascularite), ou thrombotiques (emboles septiques ou de cholestérol, syndrome des antiphospholipides) avec des localisations acrales (**fig. 6**).

Des investigations artérielles (échographie Doppler de l'aorte des membres inférieurs voire angioscanner) sont de rigueur chez les patients polyvasculaires ou chez le jeune homme fumeur, *a fortiori* de cannabis, pour éliminer une artérite décompensée, des emboles de cholestérol ou la maladie de Buerger.

Dans les autres cas, une histologie est nécessaire au diagnostic et retrouve en fonction de l'étiologie des signes de vascularite leucocytoclasique ou de thrombose.

Lésions directement secondaires au froid
<ul style="list-style-type: none"> ● Gelure ● Pied des tranchées
Lésions acrales secondaires à une atteinte macrovasculaire
<ul style="list-style-type: none"> ● Artérite non compensée des membres inférieurs ● Thromboangéite de Buerger
Lésions acrales secondaires à une atteinte microvasculaire
<ul style="list-style-type: none"> ● Inflammatoires : <ul style="list-style-type: none"> – vascularite primitive ou secondaire ; – cryoglobuline de type II ou III. ● Thrombotiques <ul style="list-style-type: none"> – syndrome des antiphospholipides ou autres causes de thrombophilies ; – syndrome d'hyperviscosité, syndrome myéloprolifératif ; – cryoprotéines : cryoglobulinémie de type I, agglutinine froide, cryofibrinogène. ● Embolique <ul style="list-style-type: none"> – septique (endocardite infectieuse) ; – maladie des emboles de cholestérol.
Emboles cruoriques

Tableau II : Diagnostic différentiel des engelures.



Fig. 6 : Diagnostics différentiels. Atteintes acrales d'un syndrome des antiphospholipides (A), d'une vascularite à IgA (B), d'une endocardite infectieuse (C) et d'une cryoglobulinémie de type 1 (D).

3. Pseudo-engelures et infection à SARS-CoV-2 ou COVID-19

Dès le début de l'épidémie de COVID-19 au printemps 2020, les dermatologues ont observé une recrudescence de lésions acrales ressemblant à des engelures chez des enfants et adultes jeunes mais le plus souvent non ou pauci-symptomatiques pour l'infection à SARS-CoV-2. Les nombreuses publications ont décrit des lésions histologiquement très proches de celles des engelures idiopathiques et du lupus-engelure mais avec une plus grande fréquence des atteintes vasculaires parfois microthrombotiques [12] faisant suspecter indirectement la sécrétion de $TNF\alpha$, cytokine antivirale, prothrombogène [13]. Peu d'études confirment ce lien de causalité puisque l'infection à SARS-CoV-2 n'était pas détectée de façon concomitante (méthode de détection par PCR nasale) ou rétrospectivement (sérologie) au moment des lésions cutanées.

Comment je traite des engelures idiopathiques

Il existe peu d'études thérapeutiques randomisées contre placebo dans les engelures idiopathiques et ces dernières concernent un faible nombre de patients. L'évolution naturelle des engelures idiopathiques étant favorable, l'analyse des résultats est difficile. Le volet principal de la prise en charge reste la prévention.

1. Je préviens

Chez les patients à risque d'engelure (acrocyanoose, syndrome de Raynaud) ou ayant déjà présenté des engelures, on rappelle les règles de protection contre le froid et l'humidité dès l'automne : port de chaussures larges, confortables et chaudes, port systématique de gants. L'arrêt (si médicalement possible) des médicaments vasoconstricteurs (systémiques ou en collyre) est souvent

POINTS FORTS

- Toute lésion acrale n'est pas une engelure.
- Engelures typiques : lésions des pieds prurigineuses dès l'automne chez une femme jeune et mince. Elles ne nécessitent pas de traitement ni d'exploration complémentaire.
- Lésions d'engelure mais prolongées ou survenant à un âge tardif : un bilan minimal permet d'écartier une hémopathie ou un lupus érythémateux. Une biopsie peut se discuter. Un aspect atypique doit faire évoquer d'autres diagnostics différentiels.
- Patient avec facteur de risque cardiovasculaire ou fumeur : il faut éliminer une artérite des membres inférieurs ou des embolies. Chez le jeune homme fumeur, il convient d'écartier une thromboangéite de Buerger.
- La prise en charge repose sur la prévention contre le froid et l'humidité dès l'automne, l'arrêt des vasoconstricteurs (dont le tabac) et le maintien d'un indice de masse corporelle suffisant.

utile. L'arrêt du tabac est aussi conseillé (vasoconstricteur). La reprise de poids en cas de perte rapide est aussi recommandée.

2. Je traite

Localement, les dermocorticoïdes de classe III ou IV sont souvent utilisés afin de diminuer le prurit et l'inflammation. Aucune étude n'a montré dès lors de supériorité contre placebo [14]. Les soins locaux avec des interfaces siliconées ou vaselinées peuvent être nécessaires en cas d'ulcération. La nitroglycérine topique (vasodilatateur de la famille des dérivés nitrés) serait une alternative intéressante mais elle n'est pas disponible en France [15].

Les inhibiteurs calciques comme la nifédipine ou le diltiazem sont parfois proposés devant des cas récidivants et handicapants par similitude avec le

I Revues générales

syndrome de Raynaud. Les résultats des études contre placebo sont contradictoires [16, 17] et, en pratique, ces traitements sont mal tolérés dans cette population majoritairement féminine et de faible corpulence. Peu utilisée en France, la pentoxifylline (vendue uniquement sous forme générique) a montré son efficacité dans une étude iranienne randomisée contre placebo avec absence d'effet secondaire notable [18].

Au total, les engelures idiopathiques sont fréquentes, avec une évolution naturelle favorable, et ne nécessitent pas de bilan complémentaire ni de prise en charge thérapeutique spécifique. Des circonstances de survenue atypique (saison chaude, âge avancé) doivent faire éliminer un diagnostic différentiel de lésions acrales notamment vasculaires, des engelures secondaires à une hémopathie ou une connectivite par un bilan orienté et éventuellement une biopsie cutanée.

BIBLIOGRAPHIE

1. SHAHI V, WETTER DA, CAPPEL JA *et al.* Vasospasm Is a Consistent Finding in Pernio (Chilblains) and a Possible Clue to Pathogenesis. *Dermatology*, 2015; 231:274-279.
2. SOUWER IH, SMAAL D, BOR JHJ *et al.* Phenotypic familial aggregation in chronic chilblains. *Fam Pract*, 2016; 33:461-465.
3. PRAKASH S, WEISMAN MH. Idiopathic chilblains. *Am J Med*, 2009;122:1152-1155.
4. CAPPEL JA, WETTER DA. Clinical characteristics, etiologic associations, laboratory findings, treatment, and proposal of diagnostic criteria of pernio (chilblains) in a series of 104 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2011. *Mayo Clin Proc*, 2014;89:207-215.
5. CRIBIER B. [Chilblain]. *Ann Dermatol Venereol*, 2001;128:557-560.
6. NAZZARO G, GENOVESE G, MARZANO AV. Idiopathic chilblains in myelomonocytic leukemia: not a simple association. *Int J Dermatol*, 2018;57:596-598.
7. VIGUIER M, PINQUIER L, CAVELIER-BALLOY B *et al.* Clinical and histopathologic features and immunologic variables in patients with severe chilblains. A study of the relationship to lupus erythematosus. *Medicine* (Baltimore), 2001;80:180-188.
8. BOUAZIZ JD, BARETE S, LE PELLETIER F *et al.* Cutaneous lesions of the digits in systemic lupus erythematosus: 50 cases. *Lupus*, 2007;16:163-167.
9. WANG ML, CHAN MP. Comparative Analysis of Chilblain Lupus Erythematosus and Idiopathic Perniosis: Histopathologic Features and Immunohistochemistry for CD123 and CD30. *Am J Dermatopathol*, 2018; 40:265-271.
10. DRENO B, GANDON P, BUREAU B *et al.* Skin lesions from hypersensitivity to cold during chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Dermatol*, 1986;115:607-609.
11. TRAN C, McEWEN G, FRAGA GR. Chilblain-like leukaemia cutis. *BMJ Case Rep*. 19 avr 2016;2016:10.1136/bcr-2016-214838.
12. KANITAKIS J, LESORT C, DANSET M *et al.* Chilblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic («COVID toes»): Histologic, immunofluorescence, and immunohistochemical study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83: 870-875.
13. HUBICHE T, CARDOT-LECCIA N, LE DUFF F *et al.* Clinical, Laboratory, and Interferon-Alpha Response Characteristics of Patients With Chilblain-like Lesions During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol*, 2021;157:202-206.
14. SOUWER IH, BOR JH, SMITS P *et al.* Assessing the effectiveness of topical betamethasone to treat chronic chilblains: a randomised clinical trial in primary care. *Br J Gen Pract*, 2017; 67:e187-e93.
15. VERMA P. Topical Nitroglycerine in Perniosis/Chilblains. *Skinmed*, 2015; 13:176-177.
16. SOUWER IH, BOR JHJ, SMITS P *et al.* Nifedipine vs Placebo for Treatment of Chronic Chilblains: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med*, 2016; 14:453-459.
17. RUSTIN MH, NEWTON JA, SMITH NP *et al.* The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double-blind placebo-controlled randomized study and a long-term open trial. *Br J Dermatol*, 1989;120:267-275.
18. AL-SUDANY NK. Treatment of primary perniosis with oral pentoxifylline (a double-blind placebo-controlled randomized therapeutic trial). *Dermatol Ther*, 2016;29:263-268.

Remerciements au Dr Maxime Mouthon et au Dr François Comoz pour les photos histologiques.

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

Revue générale

Réflexion sur la prise en charge systémique des carcinomes épidermoïdes cutanés avancés

RÉSUMÉ : Alors que le pronostic des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) aux stades localisés est le plus souvent excellent, la prise en charge des CEC avancés et métastatiques demeure jusqu'à récemment problématique, avec des traitements systémiques peu efficaces et mal tolérés par ces populations âgées.

L'avènement des anti-PD1 dans cette indication a constitué un véritable bouleversement et ces dernières années ont été marquées par les résultats très prometteurs de ces immunothérapies avec des taux de réponse allant jusqu'à près de 46 %, des réponses durables et une survie qui s'allonge.

Les recommandations européennes confirment la place de premier plan de ces immunothérapies dans le traitement des CEC avancés (CECa).

La bonne tolérance de ces molécules, associée à une efficacité notable, permet de proposer un traitement efficace et peu toxique à ces populations souvent âgées. Cependant, à l'heure actuelle en France, les anti-PD1 ne sont pas approuvés (pembrolizumab, nivolumab) ou ne sont pas accessibles au remboursement (cemiplimab) dans cette indication.



E. ARCHIER
Hôpital Saint-Joseph, MARSEILLE.

Épidémiologie

Le carcinome épidermoïde cutané (CEC) est un cancer fréquent dont l'incidence va probablement augmenter compte tenu de l'accroissement de l'espérance de vie. Le CEC représente environ 20 % de tous les cancers cutanés, avec une incidence annuelle de 30/100 000 habitants en France. Il s'agit d'un cancer du sujet âgé (âge moyen de découverte : 75 ans).

Les CEC sont généralement des tumeurs indolentes, et la plupart ont un bon pronostic avec des taux de guérison à 5 ans > 90 % ainsi qu'un faible taux de métastases (< 4 %). Cependant, ils peuvent entraîner une morbidité non négligeable du fait de leur localisation préférentielle sur les zones photo-exposées et de leur potentiel métastatique.

Les CEC avancés (CECa) représentent entre 2 et 5 % des CEC, soit environ

1 000 patients par an. Ces formes avancées sont :

- les CEC localement avancés (CEC_{la}) : non éligibles à la chirurgie ou à la radiothérapie du fait d'un envahissement cutané ou des structures environnantes (60 % des cas) ;
- les CEC métastatiques (CEC_m) avec des atteintes ganglionnaires ou à distance (40 % des cas).

Le taux de mortalité chez les patients atteints de CEC métastatique est estimé à plus de 70 % [1].

Thérapies systémiques dans la prise en charge des CECa

1. Chimiothérapies conventionnelles et inhibiteurs de l'EGFR

Le traitement des CEC_{la}, non éligibles à la chirurgie en première intention ou

I Revues générales

à la radiothérapie, et des CECm a long-temps reposé sur la chimiothérapie, notamment les sels de platine, selon des protocoles basés sur l'expérience des médecins ORL [2].

● Sels de platine

Une étude de 2002 fait état d'un taux de réponse complète de 34 % et d'une médiane de survie de 14,6 mois avec la combinaison cisplatine-interféron-acide rétinoïque [3]. La toxicité de ces chimiothérapies cytotoxiques, avec en particulier un risque de sepsis, pose problème chez les patients qui sont souvent âgés et fragiles.

● Anti-EGFR

Le cétuximab et le panitumumab permettent d'obtenir respectivement [4, 5] :
 – des taux de réponse globale de 28 % et 31 % ;
 – une médiane de survie de 4,1 et 8 mois ;
 – une survie globale moyenne < 12 mois.

La tolérance des anti-EGFR est généralement correcte en dehors d'effets secondaires cutanés connus (pseudo-acné...).

D'après les données historiques, la médiane de survie des CEClA ou CECm traités par sels de platine et/ou anti-EGFR se situe aux alentours de 11 mois [2].

2. Immunothérapie anti-PD1 dans le CEC

>>> Rationnel d'utilisation des anti-PD1 dans le CEC

L'avènement récent des immunothérapies et en particulier des inhibiteurs de points de contrôle (ou inhibiteurs de checkpoints), qui ont permis de révolutionner la prise en charge de certains cancers (mélanome, cancer du rein...), a naturellement offert un espoir dans la prise en charge des CEClA et des CECm.

Il a été démontré que plus la charge mutationnelle d'une tumeur est élevée, plus la réponse aux anti-PD1 est bonne. Or, les CEC font partie des cancers possédant

la plus haute charge mutationnelle [6]. De plus, les anti-PD1 sont utilisés dans les carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL avec de très bons résultats, ce qui a également incité, par analogie, à essayer ces molécules dans la prise en charge des CEC.

>>> Principales molécules

Les anti-PD1 ont fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques dont les données les plus récentes ont été présentées lors des congrès annuels 2020 de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) et de l'ESMO (European Society for Medical Oncology).

● Cemiplimab (laboratoire Sanofi)

Les dernières données de l'ASCO 2020 sont une actualisation des données de l'étude pivot [7] avec un suivi jusqu'à 3 ans et une durée médiane de suivi de 15,7 mois [8]. Cette étude de phase II, qui a permis l'approbation du cemiplimab par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne du produit, compare 3 groupes de patients (fig. 1).

Pour l'ensemble des 193 patients inclus, le **taux de réponse globale était de**

46,1 %, dont 16,1 % de réponses complètes (RC). Le taux de RC était de 20,3 % à 2 ans dans le groupe 1 versus 16,9 % à 1 an. Parmi les 89 patients répondeurs, la durée moyenne pour obtenir une RC était de 11,2 mois. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte après 1 an de suivi supplémentaire. Le délai médian de réponse était globalement court : 2,1 mois.

Les taux de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) à 24 mois atteignent, respectivement, 44,2 % et 73,3 %. La survie sans progression médiane était de 18,4 mois (IC95 % : 10,3-24,3) et la médiane de survie globale n'était pas atteinte (fig. 2 et 3).

Les effets secondaires étaient acceptables, majoritairement de grade 1-2.

● Nivolumab (laboratoire BMS)

Le nivolumab est également à l'essai dans les CEClA et les CECm. Dans une étude de phase II (CA209-9JC) [9] multicentrique ouverte chez 24 patients, l'administration de nivolumab à la posologie de 3 mg/kg toutes les 2 semaines a permis un bon taux de réponse partielle (54 %), une stabilité de la maladie chez 22 % des patients à 24 semaines et une toxicité attendue avec une bonne tolérance chez

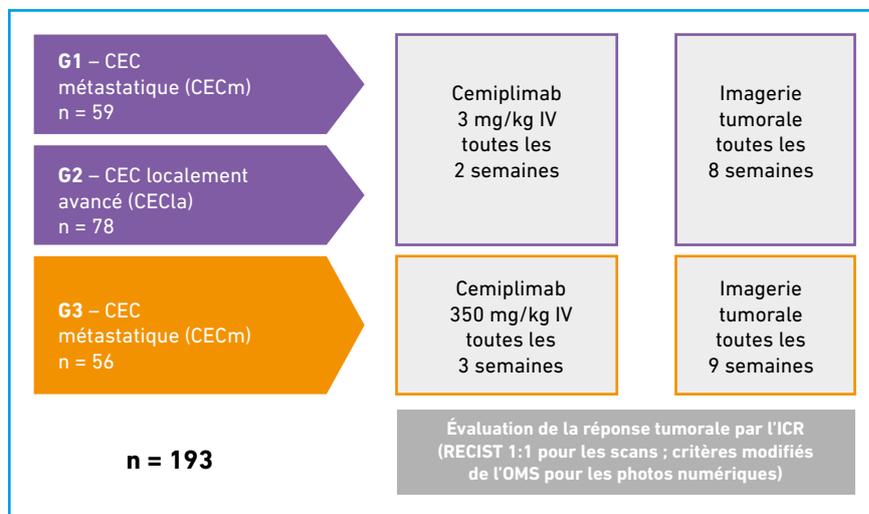


Fig. 1 : Design de l'étude de phase II du cemiplimab dans le CECa.

OBJECTIFS PARTAGÉS

BIEN-ÊTRE RETROUVÉ



Pour vos patients adultes et adolescents (12-17 ans),
1^{RE} BIOTHÉRAPIE disponible
dans le traitement de la
DERMATITE ATOPIQUE MODÉRÉE À SÉVÈRE

Pour les enfants (6-11 ans),
1^{RE} 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⁽¹⁾.

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

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⁽³⁾.

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⁽⁴⁾.

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.

Revue générale

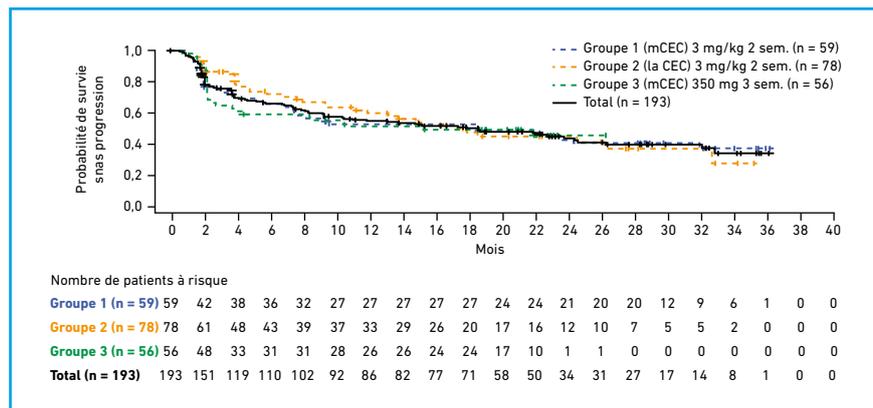


Fig. 2 : Survie sans progression sous cemiplimab : 18,4 mois pour tous les patients. À 2 ans : 44,2 % des patients n’ont pas progressé.

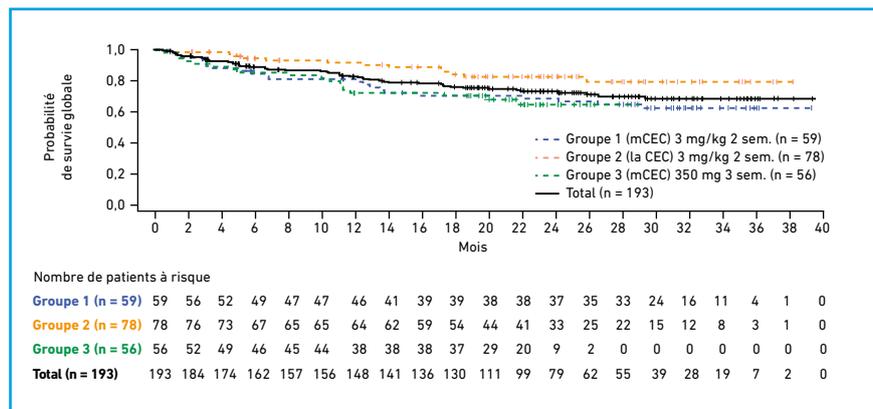


Fig. 3 : Survie globale sous cemiplimab. Médiane de survie globale non atteinte. Survie globale à 2 ans : 73,3 % des patients.

le sujet âgé. Les médianes de survie sans progression et de survie globale n’ont pas été atteintes.

● Pembrolizumab (laboratoire MSD)

Chez les patients avec CEC inopérables traités en première ligne par pembrolizumab (n = 39) dans l’essai CARSKIN, le taux de réponse à 15 semaines était de 38,5 %, le taux de SSP à 6 mois de 66 % et la médiane de SSP de 14,2 mois [10].

Dans l’étude KEYNOTE-629, avec 105 patients traités par pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines, et une médiane de suivi de 9,5 mois, le taux de réponse objective observé était de

34 %, avec 4 % de réponses complètes, une durée médiane de réponse non atteinte [11].

Sur la base de cette étude, le pembrolizumab a obtenu l’approbation par la FDA dans le traitement des CEClA et CECm

Résultat	n = 240	%
Meilleure réponse globale		
Réponse complète	51	21,3
Réponse partielle	70	29,2
Maladie stable	22	9,2
Progression	84	35,0
Non évalué	13	5,4
Meilleur taux de réponse (IC95 %)	121	50,4 (43,9-56,9)
Taux de contrôle de la maladie	143	59,6

Tableau I : Meilleurs taux de réponse des patients traités par cemiplimab pour un CECa dans le cadre de l’ATU.

le 30 juin 2020, mais il n’est pour l’instant pas disponible en France dans cette indication.

>>> Données de vie réelle

Une étude française rétrospective de vraie vie présentée lors du congrès de l’ESMO 2020 a rassemblé les données de 240 patients traités par cemiplimab dans le cadre de son autorisation temporaire d’utilisation [ATU] [12].

Le meilleur taux de réponse observé était de 50,4 % dont 21,3 % de réponses complètes et 29,2 % de réponses partielles (tableau I).

La médiane de survie sans progression était de 8,2 mois avec une SSP à 6 mois de 57,8 % et de 41 % à 1 an (fig. 4).

Ces données de vraie vie sont globalement comparables à celles retrouvées dans les essais thérapeutiques à grande échelle, appuyant à nouveau l’intérêt en pratique clinique des anti-PD1 dans cette indication.

En pratique, en France, le cemiplimab a été disponible dans le cadre d’une ATU puis du post-ATU en cas d’échec ou de contre-indication à une première ligne à base de sels de platine dans les CECm ou les CEClA. Du fait de l’attribution par la HAS d’une ASMR V (amélioration du service médical rendu de niveau V, donc inexistante) en mars 2020, cette molécule n’est à l’heure actuelle pas accessible au remboursement en France. L’extension des données des études

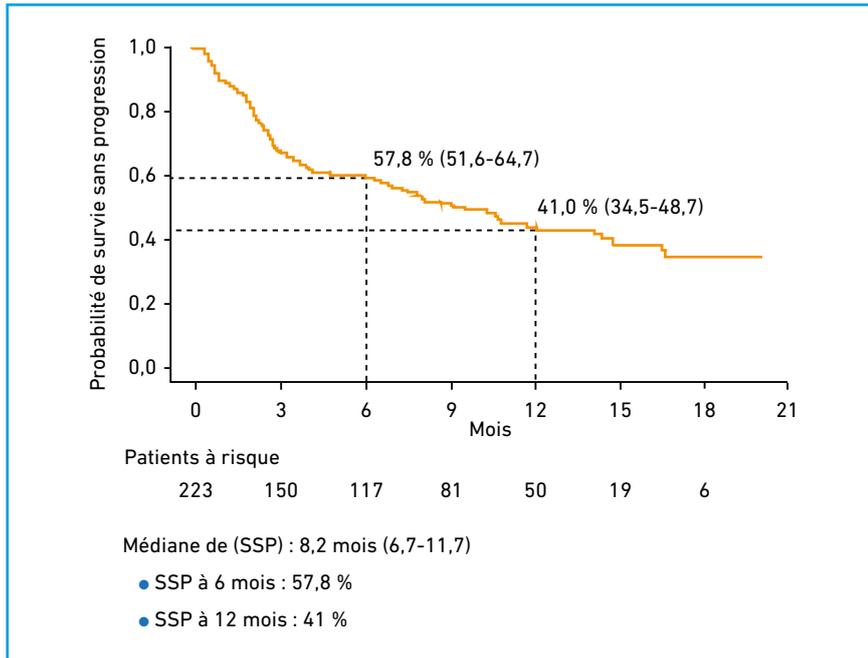


Fig. 4 : Survie sans progression des patients traités par cemiplimab pour un CECa dans le cadre de l'ATU.

pivots ainsi que les données de vraie vie collectées permettront probablement de pouvoir espérer à nouveau l'accès à cette molécule pour les patients avec CECa.

>>> Perspectives

Plusieurs essais thérapeutiques sont actuellement en cours pour, d'une part, conforter la place des anti-PD1 au stade métastatique et, d'autre part, évaluer l'efficacité des anti-PD1 comme adjuvants et néoadjuvants dans le CEC.

3. Recommandations européennes de 2020 sur la prise en charge des CEC

Alors que les recommandations françaises sur la prise en charge des CEC remontent à 2009, des recommandations européennes sont parues en 2020 [13, 14].

Une collaboration d'experts multidisciplinaires du Forum européen de dermatologie (EDF), de l'EADO (Association européenne de dermato-oncologie) et de l'EORTC (Organisation européenne de recherche et de traitement du cancer)

a été formée pour mettre à jour ces recommandations, sur la base de la littérature actuelle.

>>> La première partie [13] s'intéresse à l'épidémiologie, au diagnostic et à la pré-

vention des CEC. Les auteurs insistent particulièrement sur :

- la nécessité de réaliser un bilan d'imagerie pour les CEC à haut risque ;
- l'absence de recommandation de la technique du ganglion sentinelle dans cette indication ;
- la nécessité de photoprotection comme principale mesure préventive.

>>> La seconde partie [14] est axée sur la thérapeutique (fig. 5) :

● CEC localisés

La prise en charge aux stades localisés (non développée dans cet article) repose toujours essentiellement sur une chirurgie en marges saines et suffisantes. La radiothérapie adjuvante est indiquée essentiellement en cas d'invasion périnerveuse sur l'analyse histologique du CEC primitif.

La radiothérapie à visée curative n'est à envisager qu'en cas de CEC inopérable.

● CECla et CECm

Pour les CECla, en cas d'atteinte ganglionnaire isolée, le curage ganglion-

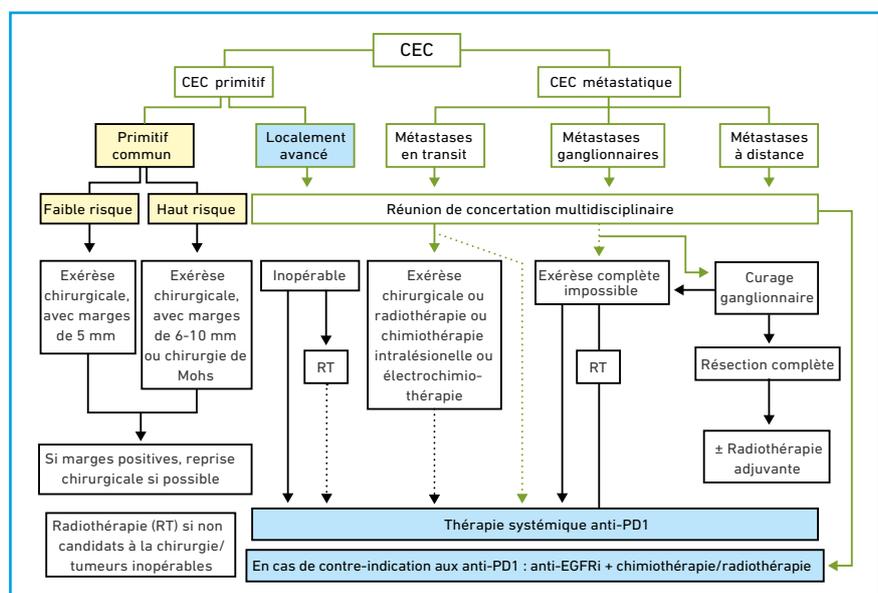


Fig. 5 : Principales indications thérapeutiques dans la prise en charge des CEC. Force du consensus : 90 %. D'après [14].

Revue générale

naire est recommandé en première intention.

Les anti-PD1 sont le traitement systématique de première intention pour les CECm ou les CECla qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.

Les traitements systémiques de deuxième intention pour les CECa comprennent les anti-EGFR (cétuximab) associés à une chimiothérapie ou une radiothérapie. Les auteurs insistent bien entendu sur la nécessité de validation de ces prises en charge en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Exemples de réponse sous traitement anti-PD1

Les cas 1 (fig. 6) et 2 (fig. 7) montrent la réponse au traitement par cemiplimab 350 mg de 2 patients consultant respectivement pour 1 CEC du cuir chevelu et des adénopathies cervicales.

Conclusion

L'amélioration de la prise en charge des CEC inopérables ou métastatiques demeure un réel enjeu et l'avènement récent des anti-PD1 dans cette indication semble apporter de nouveaux espoirs pour les patients. Les résultats des principaux essais pivots confirment l'intérêt majeur des anti-PD1 dans les CECa. Les données de vie réelle retrouvent des données concordantes avec celles des essais thérapeutiques et plaident en faveur de la bonne tolérance globale de ces molécules dans ces populations fragiles. Les recommandations européennes confirment la place de premier plan de ces immunothérapies dans le traitement des CECa. Cependant, à l'heure actuelle en France, ces molécules ne sont pas approuvées (pembrolizumab, nivolumab) ou ne sont pas accessibles au remboursement (cemiplimab) dans cette indication.

POINTS FORTS

- Les immunothérapies inhibitrices de points de contrôle constituent un réel espoir dans la prise en charge de nombreuses tumeurs solides et les CEC avancés ne font pas exception. Les résultats des essais cliniques à grande échelle sont encourageants, résultats confortés par les données de vie réelle récemment publiées.
- Les anti-PD1 occupent ainsi une place de premier plan dans la prise en charge de ces CEC avancés selon les recommandations européennes de 2020.
- À l'heure actuelle, aux États-Unis, le cemiplimab et le pembrolizumab sont approuvés par la FDA dans cette indication. Le cemiplimab est approuvé par l'Agence européenne du médicament mais n'est actuellement pas disponible au remboursement en France.
- Les données à plus long terme des différents essais thérapeutiques ainsi que l'expérience américaine et les données de vraie vie permettront peut-être la disponibilité à nouveau en France de cette classe thérapeutique prometteuse dans cette indication.



Fig. 6 : Patient de 83 ans traité par cemiplimab 350 mg toutes les 3 semaines. Régression complète du CEC du cuir chevelu localement avancé. Régression rapide de la lésion à 3 mois et réponse persistante à 6 mois.



Fig. 7 : Patiente de 89 ans. Volumineuses adénopathies (ADP) cervicales. Instauration d'un traitement par cemiplimab 350 mg toutes les 3 semaines. Augmentation de volume après 3 mois de cemiplimab. Régression tardive des lésions à 6 mois.

BIBLIOGRAPHIE

1. HILLEN U, LETTER U, HAASE S *et al.* Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer*, 2018;96:34-43.
2. JARKOWSKI A, HARE R, LOUD P *et al.* Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am J Clin Oncol*, 2016;39:545-548.
3. SHIN DM, GLISSON BS, KHURI FR *et al.* Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. *J Clin Oncol*, 2002;20:364-370.
4. MAUBEC E, PETROW P, SCHEER-SENYARICH *et al.* Phase II Study of Cetuximab As First-Line Single-Drug Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *J Clin Oncol*, 2011;29:3419-3426.
5. FOOTE MC, MCGRATH M, GUMINSKI A *et al.* Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2014;25:2047-2052.
6. YARCHOAN M *et al.* Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med*, 2017;377:2500-2501.
7. MIGDEN MR, RISCHIN D, SCHMULTS CD *et al.* PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018;379:341-351.
8. RISCHIN D, KHUSHALANI NI, SCHMULTS CD *et al.* Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up. *J Clin Oncol*, 2020;38:10018-10018.
9. RAMELLA MUNHOZ R, PIRES DE CAMARGO V, MARTA GN *et al.* A phase II study of first-line nivolumab (NIVO) in patients (pts) with locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2020;38:10044-10044.
10. MAUBEC E, BOUBAYA M, PETROW P *et al.* CARSKIN: Pembrolizumab as first line therapy in patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). *J Clin Oncol*, 2019;37:9547-9547.
11. GROB JJ, GONZALEZ R, BASSET-SEGUIN N *et al.* Pembrolizumab Monotherapy for Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Arm Phase II Trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol*, 2020;38:2916-2925.
12. HOBER C, FREDEAU L, PHAM-LEDARD A *et al.* Cemiplimab for advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real life experience. ESMO 2020.1086P.
13. STRATIGOS AJ, GARBE C, DESSINIOTI C *et al.* European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*, 2020;128:60-82.
14. STRATIGOS AJ, GARBE C, DESSINIOTI C *et al.* European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer*, 2020;128:83-102.

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

I Revues générales

Mise en place d'une activité de télédermatologie

RÉSUMÉ : La télédermatologie a connu un formidable essor avec la crise sanitaire liée à la COVID-19, bien que souvent temporaire. Nombre de dermatologues ont testé les téléconsultations et se sont fait leurs propres expérience et avis.

Les avantages et inconvénients de la télédermatologie, de la téléconsultation et de la téléexpertise sont exposés afin de permettre à chacun de définir quel outil et quelle organisation permettront de répondre au mieux à son besoin médical. Les règles législatives, de bonne pratique et du remboursement sont rappelées. Des conseils pour débiter sont distillés. L'intégration à un travail en réseau et la création de filière de soins présentielle sont mis en avant.



M. BATAILLE

Service de Médecine interne,
Centre hospitalier de la Région de SAINT-OMER;
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Vincent de Paul, GHICL, LILLE;
Secrétaire du Groupe de Télédermatologie &
e-santé de la SFD.

La télédermatologie est en plein essor, décuplé par la crise sanitaire liée à la COVID-19, notamment le premier confinement de mars 2020 qui a vu le nombre de téléconsultations décoller, les dermatologues s'y étant mis "à pas forcé" pour la plupart. Cela a permis à de nombreux confrères de découvrir la télédermatologie et d'y faire leurs premiers pas. Ce "test" a laissé une expérience plus ou moins heureuse, mais aura eu l'intérêt de mettre en lumière cette dernière et de franchir le pas. Reste désormais à pérenniser et à développer davantage cette pratique lorsqu'elle est pertinente, cette fois-ci de façon plus préparée – ou moins improvisée – que lors de cette initiation contrainte.

■ Généralités

La télédermatologie a des avantages mais parfois aussi des inconvénients. Il s'agit d'un outil supplémentaire pour exercer la médecine, complémentaire à la médecine présentielle habituelle. Comme tout outil, il doit respecter un cadre d'usage pour être pertinent. Le passage par les technologies de l'informatique et de

la communication impose certaines contraintes, fait intervenir un tiers technologique entre vous et le patient, et s'inscrit dans un cadre réglementaire renforcé. La relation médecin-patient s'en retrouve modifiée. Il est important de veiller à conserver la meilleure qualité de soins et la meilleure relation humaine possible.

Avant de se lancer, il faut connaître les avantages et les inconvénients, les cas d'usage pertinents, les freins possibles, discuter avec des confrères qui en auraient déjà une expérience. La motivation des participants est également un facteur majeur à prendre en compte. Un état des lieux des attentes des dermatologues vis-à-vis de la télédermatologie avait été réalisé avant la pandémie de COVID-19 [1], ces dernières ont probablement évolué depuis.

La télédermatologie comprend aujourd'hui principalement :

- la téléconsultation, qui correspond à une consultation à distance par visioconférence, le patient pouvant être assisté (*fig. 1*) [2];
- la téléexpertise, qui correspond à un avis entre médecins (le demandeur, ou

PSORIASIS EN PLAQUES

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

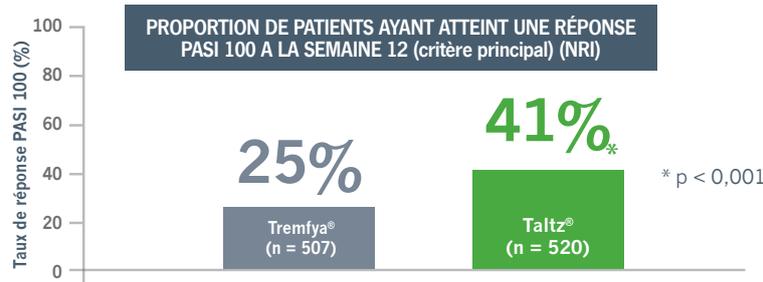
Place dans la stratégie thérapeutique :

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.⁽²⁾

NOUVELLE PUBLICATION : ÉTUDE IXORA-R

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

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 douleur au site d'injection, la réaction 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'ixékizumab. 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).

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

TALTZ® est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2^{ème} 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.

Revue générale

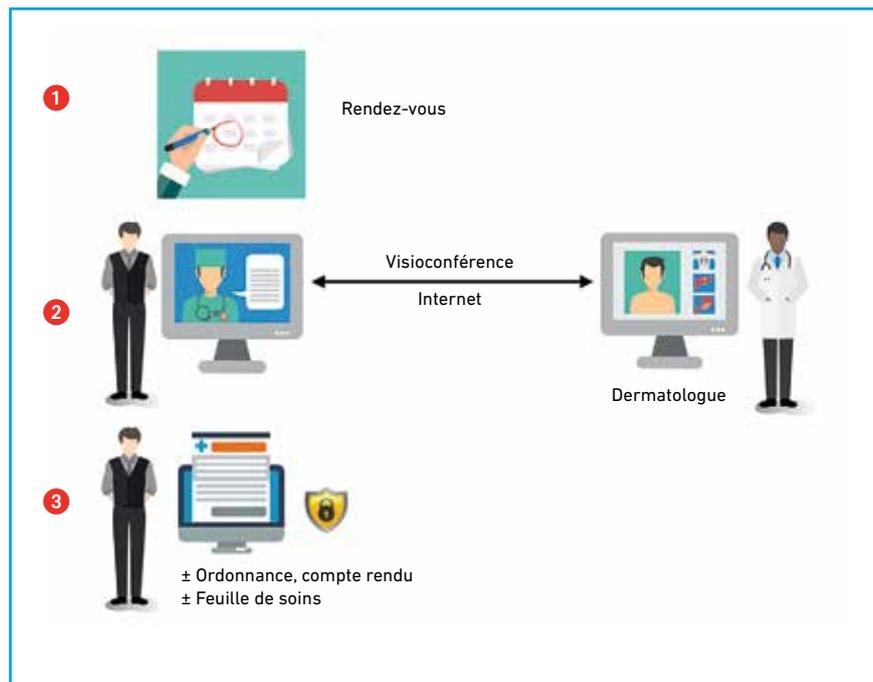


Fig. 1 : Téléconsultation. Illustrations réalisées grâce aux ressources de freepik.com (makyzz, macrovector, rawpixel.com, gstudioimagen, flaticon.com, brgfx).

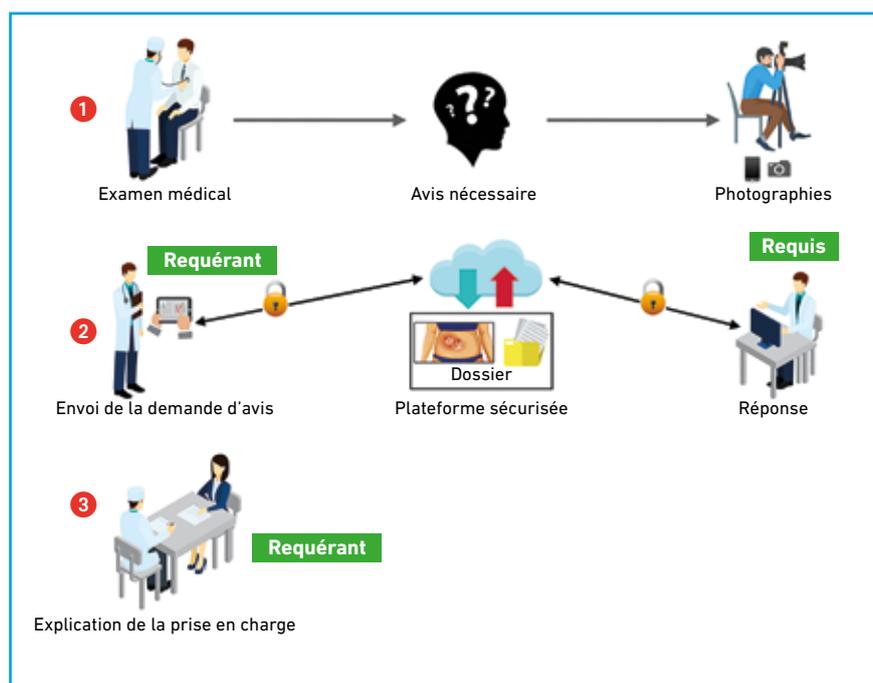


Fig. 2 : Téléexpertise. Illustrations réalisées grâce aux ressources de freepik.com (makyzz, macrovector, rawpixel.com, gstudioimagen, flaticon.com, brgfx).

requérant, et le requis, ou expert) pouvant contenir des photographies (fig. 2) [2].

La télésurveillance se développera peut-être dans les années à venir.

Principales étapes à suivre pour mettre en place son activité

1. Définir son projet médical

Il doit correspondre à votre besoin médical et/ou organisationnel. Il faut donc l'établir précisément, voir si la télé-médecine peut y répondre (**tableau I**), puis définir laquelle de la téléconsultation ou de la téléexpertise sera la plus adaptée, selon leurs propres avantages et inconvénients (**tableau II**) [3].

Les usages sont multiples, il faut cibler ceux qui seront pertinents.

Pour la téléconsultation, on pourra favoriser la prise en charge de personnes isolées ou éloignées géographiquement, des personnes dont les déplacements sont difficiles (personnes dépendantes comme les résidents d'EHPAD, prisonniers, militaires, personnes en déplacement professionnel), le suivi de pathologies chroniques ou le renouvellement de traitement (comme dans le suivi de dermatoses inflammatoires chroniques, de mycoses longues à traiter, de plaies chroniques ou le renouvellement d'isotrétinoïne dans l'acné), l'annonce de résultats (en remplacement de l'appel téléphonique).

Pour la téléexpertise, on pourra favoriser les avis diagnostiques, notamment pour les problématiques limitées à une zone comme les tumeurs cutanées ou la dermoscopie, les plaies chroniques, les atteintes localisées. C'est également possible mais plus délicat pour les pathologies inflammatoires diffuses étant donné la dépendance vis-à-vis du requérant pour avoir les informations pertinentes et les photographies des zones d'intérêt.

La télé-médecine peut aussi avoir des intérêts organisationnels. Le tri paraît particulièrement pertinent en dermatologie [4, 5]. Une étude a montré que la télédermatologie (téléexpertise) peut éviter jusqu'à 20 % de consultations présentes [6]. Elle peut également limiter les déplacements et les coûts liés [4].

	Souvent adapté	Difficultés possibles
Zones géographiques	Bonne couverture numérique	“Zone blanche” numérique
Publics (patient en TLC, médecin en TLX)	Familiers avec les outils du numérique (jeunes, habitués, etc.)	Non familiers avec les outils du numérique (âgés, handicapés, non équipés, etc.)
Problématiques médicales	Suivi pour la TLC Diagnostic pour la TLX Tri pour la TLC et la TLX	Diagnostic pointu pour la TLC, voire la TLX Dermatose diffuse en TLX
Topographie de l’atteinte cutanée	Zones découvertes et facilement accessibles	Zones pileuses (cuir chevelu, etc.) Zones difficilement accessibles seul pour la TLC (dos, périnée, pieds, etc.)
Examen/outil/acte technique	Pas besoin de palper ou d’outil spécifique pour le diagnostic Pas d’intervention thérapeutique prévisible	Besoin de palper, de dermoscopie (sauf en TLX si équipé), de biopsie Intervention : exérèse, cryothérapie, laser, etc.

Tableau I : Usages *a priori* adaptés ou difficiles de la télé-médecine en dermatologie. TLC : téléconsultation ; TLX : téléexpertise.

	Téléconsultation	Téléexpertise
Personnes	Patient à médecin	Médecin à médecin
Temporalité	Direct	(±) différé
Organisation	Rendez-vous	Libre (quand on veut) (±) délai de réponse à respecter
	Pas de réseau médical indispensable	Réseau médical à établir
Outil technique	Caméra (webcam)	Appareil photo
	Outil de visioconférence Envoi sécurisé de documents/ordonnance (application ou site)	Application/site sécurisé
Limites	Qualité de la vidéo	Qualité des photographies
	Qualité de la connexion	Qualité des informations
	Organisation ± complexe	Pas d’interactivité immédiate
	Dépendance vis-à-vis du patient	Dépendance vis-à-vis du médecin
Temps passé (<i>versus</i> consultation)	≥ (variable)	≤ (variable)
Performance diagnostique (<i>versus</i> consultation)	70 ± 7 % [3]	73 ± 15 % [3]

Tableau II : Comparatif téléconsultation *versus* téléexpertise.

Elle peut permettre la mise en place de réseaux ou filières de soins pour des problématiques spécifiques (tumeurs et dermoscopie ou chirurgie, plaies chroniques, urgences, etc.) et faciliter l’accès au spécialiste. Elle peut aider à l’organisation des soins dans les zones sous-dotées médicalement (“déserts médicaux”) – à condition que ce ne soit pas aussi des zones blanches (“déserts numériques”) ! – et limiter le renoncement aux soins dans ces zones ou chez certaines populations fragiles (résidents de structures médico-sociales, prisonniers).

De même, en cas d’épidémie, elle évite la diffusion de l’épidémie et la possibilité d’être infecté, tout en maintenant un accès aux soins. C’est devenu concret ces derniers mois avec l’épidémie de COVID-19, la téléconsultation est alors la règle pour tout patient malade ou suspect, ou en cas de pic épidémique. Lors des précédents confinements, cela a permis de maintenir une réponse aux besoins de la population.

Il faut avoir conscience du temps nécessaire à la réalisation d’un acte, qui est variable selon la problématique médicale et la modalité choisie (téléexpertise

ou téléconsultation). Pour la téléconsultation, le temps d’examen visuel peut parfois être plus long, tout comme le temps de rédaction d’ordonnance. Pour la téléexpertise, il faut prendre en compte le temps supplémentaire de prise des photographies et de rédaction de la demande par le requérant (en plus du temps de consultation), qui peut être un frein. Elle peut par contre être rapide pour le requis s’il dispose de toutes les informations nécessaires.

A contrario, la télé-médecine n’est pas la solution miracle. Tout ne peut pas se

I Revues générales

faire par télémedecine. Elle ne résoudra pas seule les problématiques de démographie médicale. Le gain de temps potentiel n'est pas une évidence, cela dépendra de votre usage médical de la télémedecine et des facteurs organisationnels. La crainte d'une perte du lien humain serait légitime si la pratique devenait exclusivement numérique et si le dermatologue, conscient de ce risque, ne s'attachait pas à veiller à maintenir une attitude adaptée en téléconsultation.

La télémedecine est une modalité d'exercice de la médecine supplémentaire et complémentaire de la pratique conventionnelle. Elle peut venir en amont, à la place ou en aval de la consultation présente habituelle, selon votre organisation.

2. Se conformer au cadre réglementaire

La télémedecine est un acte médical [7] et répond donc à ses principes habituels qui sont inchangés : respect du secret médical et du consentement éclairé (pour vous y aider, des fiches d'information patient ont été rédigées [8]), tenue et traçabilité du dossier médical, archivage d'un compte rendu. En cas de problème technique lors de l'acte, il doit être tracé. La responsabilité médicale est inchangée ; elle est partagée lors d'une téléexpertise.

La télémedecine impose de renforcer la sécurité de l'acte afin de préserver le secret médical. Il en résulte notamment la nécessité d'une sécurisation des données de santé échangées (photographies, compte rendus d'examens ou de consultations, ordonnance de téléconsultation, compte rendu d'une téléexpertise), qui passe par une authentification sécurisée et par un stockage des données numériques par un hébergeur agréé par l'Agence du numérique en santé (ANS). Dans ce cas, une déclaration à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et le respect du RGPD (règlement général sur la protection des données) sont obligatoires (habituellement assurés par le fournisseur de l'outil numérique).

Pour la téléexpertise, la transmission d'un compte rendu à la fin de l'acte est obligatoire.

Il vous faudra informer votre assurance professionnelle de cette activité.

En cas de rédaction d'une convention médicale lors de la création d'un réseau de soins (particulièrement pour les téléexpertises), il faudra en informer l'Ordre des médecins.

Enfin, il faut être formé à la télémedecine et suivre les recommandations et bonnes pratiques professionnelles [9].

Un point de vigilance particulier doit être porté à l'ordonnance numérique, qui fait aussi l'objet d'une réglementation spécifique : elle doit être transmise dans un format de fichier non modifiable (type PDF), par voie sécurisée (une boîte mail habituelle n'est pas adaptée), et le prescripteur dûment identifié (idéalement par une signature électronique).

Il faut donc insister sur le fait que tout échange d'avis médical – notamment les avis sur photographies – doit être sécurisé. Ces derniers sont encore trop souvent faits de manière informelle sans respecter les règles sus-citées. Il faut désormais s'efforcer de leur faire intégrer ce cadre qui garantit le secret médical, notamment en utilisant un outil spécifique dédié et adapté.

3. Choisir l'outil numérique

Son choix sera crucial pour la réussite de votre projet. Il n'y a pas une unique bonne solution universelle, mais l'outil devra répondre au mieux aux besoins de votre projet médical et à vos exigences opérationnelles : ce sera pour vous "la bonne" solution. Cet outil numérique devra respecter les contraintes réglementaires de sécurisation des données vues ci-dessus (authentification/identification, échanges ± stockage). Il devra être ergonomique (facile et rapide à employer), c'est un point essentiel et

à ne pas négliger ! De multiples fonctionnalités sont envisageables (questionnaire de renseignements cliniques préétabli, sécurisation de l'ordonnance, facturation intégrée, exportation du compte rendu dans le logiciel métier, lien avec l'agenda, gestion des absences, notification ou rappel de téléexpertise en attente, etc.), à vous d'établir un cahier des charges précis et de solliciter les industriels pour voir lequel correspond à vos besoins. Testez avant de vous engager. Il y aura un coût d'abonnement, à considérer dans votre choix.

Pour les téléconsultations, la visioconférence n'a pas d'autre impératif que d'authentifier l'identification (des outils génériques de visioconférence pourraient donc suffire). Mais il ne faut pas oublier que tout échange de documents, dont des photographies ou envoi d'ordonnance, implique une sécurisation supplémentaire et doit donc utiliser une plateforme ou application spécifique, il sera donc préférable de se tourner vers ce type d'outil. Pour les téléexpertises, il existe deux grands types de solutions : soit une messagerie sécurisée, soit une plateforme/application dédiée aux téléexpertises (privée ou publique régionale *via* les GIP).

4. Mettre en place un réseau de correspondants

C'est vivement recommandé pour la téléexpertise, cela dépendra de votre projet médical pour la téléconsultation (intérêt notamment en cas de population cible particulière : résidents de structures médico-sociales comme les EHPAD, prisonniers, militaires, humanitaire, etc.). Dans tous les cas, il faut prévoir la filière de soins présente pour assurer en consultation la suite de la prise en charge si besoin : lorsqu'il faut examiner physiquement le patient (car l'acte de télédermatologie n'a pas permis de diagnostic), lorsqu'il faut réaliser un acte technique (dermoscopie, biopsie, exérèse, etc.), pour le suivi éventuellement.

Il faudra s'informer sur l'existence d'un réseau qui corresponde à votre projet dans votre périmètre et ne pas hésiter à le rejoindre : c'est encore le plus simple. Sinon vous pouvez fédérer autour de votre projet.

La téléexpertise met en relation deux médecins : vous aurez donc au moins un réseau de requérants (souvent des médecins généralistes). Il faut envisager de former également un réseau de requis (dermatologues) pour un meilleur maillage de proximité en cas de projet à échelon régional (lorsque vous rendez un avis pour un patient habitant à proximité d'un autre dermatologue), et offrir une alternative en cas d'absence (respect d'un délai de réponse acceptable) et ainsi assurer la continuité des soins.

Il vous faudra contacter et collaborer avec vos confrères de proximité, en commençant par ceux avec lesquels vous travaillez déjà. Les URPS (unions régionales des professionnels de santé) médecins, les CPTS (communautés professionnelles territoriales de santé), les associations médicales locales peuvent être des interlocuteurs utiles – entre autres – à la mise en place de ce réseau. En cas de création d'un réseau de soins, vous désignerez un comité de pilotage.

5. Réfléchir à la valorisation financière de votre activité

C'est important pour la pérennité de cette nouvelle activité. Concernant le financement par l'Assurance Maladie :

>>> La téléconsultation doit se faire dans le parcours de soins et chez un patient déjà connu (vu dans les 12 derniers mois), sauf exceptions (urgence, enfant < 16 ans, médecin traitant indisponible ou pas de médecin traitant). Lors des confinements liés à la COVID-19, on a vu une levée temporaire de ces restrictions. La téléconsultation est remboursée selon les mêmes règles qu'une consultation habituelle. Un code spécifique "TC" a été créé (tableau III). Les dépassements d'honoraires sont envi-

sageables pour la téléconsultation selon les modalités de conventionnement.

>>> La téléexpertise est prise en charge à 100 % pour les personnes en affection longue durée (ALD) (que le problème soit ou non en lien avec celle-ci), les personnes vivant dans des zones sous-

dotées, les personnes atteintes d'une maladie rare, les résidents des EHPAD, les prisonniers. Ces conditions restrictives sont un frein à son déploiement. Il existe deux niveaux de téléexpertise selon la complexité, avec chacune un code spécifique "TE1" ou "TE2" (tableau IV). Le patient ne doit pas obli-

POINTS FORTS

- La télédermatologie est un outil supplémentaire et complémentaire de la médecine preséentielle habituelle.
- Il convient de respecter les règles de sécurité de l'échange numérique des données de santé : fini les avis SMS, WhatsApp, Messenger, mail, etc. !
- Une prise en charge est possible par l'Assurance Maladie (sous conditions, qui devraient évoluer...).
- La mise en place de réseaux et de filières de soins preséentielles (notamment pour les téléexpertises) est intéressante.
- Des outils sont disponibles pour vous aider à débiter.

Médecin spécialiste – hors médecin généraliste ou spécialiste en médecine générale, pédiatre, psychiatre, neurologue et neuropsychiatre – (en métropole)		
	Médecin S1 ou S2 OPTAM/OPTAM-CO ou S2 sans OPTAM/OPTAM-CO (si respect des tarifs opposables)	Médecin S2 sans OPTAM/OPTAM-CO (si non-application des tarifs opposables)
Téléconsultation du médecin correspondant avec retour au médecin traitant	TC (23 €) + MPC (2 €) + MCS (5 €) = 30 €	TC = 23 €
Téléconsultation du médecin traitant	TC (23 €) + MPC (2 €) = 25 €	TC = 23 €

Tableau III : Remboursement de la téléconsultation (d'après l'Assurance Maladie [10]).

Niveau	Rémunération du médecin requérant (forfait annuel dans la limite de 500 € par an)	Rémunération du médecin requis (paiement à l'acte)
Téléexpertise de 1^{er} niveau (TE1) Avis donné sur une question circonscrite sans nécessité de réaliser une étude approfondie	5 € par téléexpertise	12 € par téléexpertise (dans la limite de 4 actes par an, par médecin, pour un même patient)
Téléexpertise de 2nd niveau (TE2) Avis en réponse à une situation médicale complexe après étude approfondie.	10 € par téléexpertise	20 € par téléexpertise (dans la limite de 2 actes par an, par médecin, pour un même patient)

Tableau IV : Remboursement de la téléexpertise (d'après l'Assurance Maladie [11, 12]).

I Revues générales

gatoirement être connu du requis, même pour la téléexpertise de second niveau (ce qui était le cas jusque fin 2019).

Un forfait structure est prévu avec 2 volets :
 – l'un pour s'équiper en vidéotransmission, mettre à jour les équipements informatiques et s'abonner à une plateforme de télémedecine ;
 – l'autre pour s'équiper en outils médicaux connectés (comme la caméra ou un dermoscope par exemple).

Ces tarifs et ces conditions restrictives de remboursement peuvent être un frein. Mais, avec les modifications prochainement apportées par l'avenant 9 à la convention médicale (téléexpertise remboursée pour tout patient, plus qu'un seul acte de téléexpertise valorisé au niveau d'une TE2, demande de téléexpertise possible par tout professionnel de santé, téléconsultations possibles pour un patient non déjà vu à condition d'une alternance avec des consultations présentes), on peut espérer un meilleur déploiement de la télémedecine.

L'Assurance Maladie finance essentiellement les actes de télémedecine dans le cadre du parcours de soins coordonné, ce qui est l'attitude à encourager (lorsque cela reste possible). Tout autre schéma de financement est possible tant qu'il est contractuel et réglementaire. On peut citer par exemple des téléexpertises facturées à un établissement de santé, des plateformes privées de télémedecine qui facturent au patient ou qui ont des contrats rémunérés avec les mutuelles.

6. Formaliser votre projet : passer contrats ou conventions

Vous contractualiserez avec le fournisseur de l'outil numérique pour les services fournis et leur coût. Il est recommandé de signer une convention entre les membres et partenaires du réseau créé (médecins libéraux, URPS, EHPAD, CPTS, hôpital, etc.) qui formalisera les modalités organisationnelles, les rôles de chacun, le délai de réponse et l'orga-

nisation des suites à donner à un avis de téléexpertise, éventuellement la rémunération. Il existe un modèle sur le site du ministère de la Santé [13]. Vous n'oublierez pas d'en transmettre une copie à l'Ordre des médecins.

Vous contractualiserez pour la rémunération, soit avec l'Assurance Maladie, soit avec un acteur privé.

7. Se former à la télédermatologie

Il faut former les intervenants. Pour les médecins utilisateurs, la formation concernera les spécificités réglementaires, l'emploi de l'outil numérique et l'activité médicale choisie (rappels médicaux sur la problématique). Dans le cas des téléexpertises :

- la formation des requérants insistera sur la pertinence de la demande et la qualité des informations transmises, tant cliniques que photographiques (pour cela, des recommandations et des supports ont été produits [14]) ;
- celle des dermatologues insistera sur la formation au diagnostic sur photographies contextualisées et sur les suites à donner.

8. S'organiser pour cette nouvelle activité

Cette nouvelle activité implique d'y passer un certain temps qui sera à définir, à anticiper et à intégrer dans votre organisation. Il vous faudra définir le volume horaire et le moment de la journée où vous répondrez aux avis, et si vous réservez des créneaux dédiés ou ajoutez cela en sus de votre activité. Pour les téléexpertises, il faudra respecter le délai de réponse défini.

De même, il faudra impérativement vous organiser pour assurer les consultations présentes rapides que vos téléexpertises généreront : il conviendra de définir qui verra le patient (vous-même ou un confrère de l'éventuel réseau) et comment l'insérer dans votre agenda (créneau "d'urgence" laissé libre voire dédié, ou rajout en "doublet" ou à la fin du planning). L'un des intérêts de la télémedecine est de créer des filières de soins, dont la téléexpertise sert de voie d'entrée voire de filtre ; les soins présents de cette filière intégrant la télémedecine doivent donc être identifiés et organisés.

- 1: Définir le projet médical :** pourquoi ? télédermatologie ou pas ? téléconsultation ou téléexpertise ?
- 2: Respecter le cadre réglementaire :** quelles règles ?
- 3: Choisir l'outil numérique :** cahier des charges ? ergonomie ? coût ? quelle plateforme : privée ou régionale ?
- 4: Mettre en place un réseau (particulièrement en téléexpertise) :** quels intervenants ? quels rôles de chacun ?
- 5: Financer votre activité :** quelles sont les modalités de remboursement ? comment facturer à la CPAM ?
- 6: Formaliser votre projet avec les intervenants et industriels :** abonnement ? rôles de chacun ? délai de réponse ? alternative si requis indisponible ?
- 7: Former les intervenants :** quelle pertinence des demandes ? comment bien prendre des photographies ? comment bien contextualiser les photographies ?
- 8: S'organiser pour cette nouvelle activité :** comment l'intégrer à mon activité ? quand ? combien ? où mettre les "urgences" ?
- 9: Débuter votre activité :** avec qui ?
- 10: Réévaluer régulièrement l'activité :** répond-elle aux objectifs ? qu'est-ce qui fonctionne bien ou moins bien ? quelle est la satisfaction des utilisateurs/bénéficiaires ? que pourriez-vous améliorer (sur un plan médical, ou technique, ou organisationnel) ?

Tableau V : Les 10 étapes clés de la mise en place d'une activité de télémedecine.

9. Débuter votre activité de télédermatologie

Vous ferez quelques tests “à blanc” pour vous familiariser avec l’outil. Prévoyez un peu plus de temps les premières fois.

Pour les téléconsultations, sélectionnez vos premiers patients parmi ceux qui ont des facilités avec les outils numériques et dont la problématique est adaptée et *a priori* facile. Pour les téléexpertises, débutez avec vos confrères les plus motivés, vous corrigerez d’éventuels problèmes et vous vous roderez avant de créer une dynamique à laquelle d’autres pourront se joindre. Une activité régulière se pérennise plus facilement : pensez au nombre d’actes et de requérants utiles pour alimenter cette activité. Le déploiement et la montée en charge seront progressifs.

10. Réévaluer régulièrement votre activité de télédermatologie

En phase d’état, réévaluez régulièrement l’activité en place pour vous assurer qu’elle réponde au besoin médical formulé initialement. Il faudra s’inquiéter de possibles dysfonctionnements. Dans le cas d’un réseau, ce rôle pourra être tenu par le coordinateur/comité de pilotage, aidé par la mise en place et le suivi d’indicateurs (idéalement prévus avant le début de l’activité).

11. Synthèse de la mise en place d’une activité de téléconsultation ou téléexpertise

Voici 10 étapes clefs et les questions inhérentes à la mise en place (*tableau V*).

■ Le déroulé

1. En amont

Il vous faut avoir préparé la mise en place de votre activité : pour cela, suivez les étapes ci-dessus ! Pour vous aider, le groupe de Télédermatologie & e-santé

(TELDES) de la SFD a mis en place des fiches à cet effet [15]. L’échange entre confrères est source de conseils utiles pour faciliter la mise en place.

2. Avant l’acte

Pour la téléconsultation, il faut définir un rendez-vous et faire parvenir la procédure de connexion au patient. Il faudra sélectionner les patients d’accord et capables d’utiliser les outils du numérique (ou recevant une assistance pour cela). Les personnes non autonomes devront aussi être aidées.

Pour la téléconsultation et la téléexpertise, vous devrez vous assurer que le patient a été informé et que son consentement a été recueilli (des fiches d’information sont disponibles [8]). Il est utile de donner quelques conseils au patient pour le bon déroulement de la téléconsultation (ponctualité, réseau et bande passante suffisante, test de connexion, endroit calme et lumineux, dossier médical prêt, tierce personne disponible pour aider si besoin, etc.).

3. Pendant l’acte

>>> Pour la téléconsultation, patient et médecin se connectent. La consultation se déroule par visioconférence. Efforcez-vous de bien articuler et parler fort, parlez chacun votre tour, ayez le numéro de téléphone du patient à proximité pour le joindre en cas de problème technique. En cas d’échange de documents médicaux numériques cela doit se faire par un canal sécurisé (*via* une plateforme ou une application dédiée). Si besoin, des ordonnances numériques sont rédigées : rappelons qu’elles doivent être non modifiables (type format PDF) avec identification du prescripteur et envoyées par voie sécurisée. Le paiement peut être demandé au patient (par l’application de télémédecine, par un moyen de e-paiement ou par virement bancaire, etc.) et/ou une feuille de soins électronique rédigée (en libéral, procédure SESAM sans Vitale ± appel ADRI).

>>> Pour la téléexpertise, le requérant rédige la demande en renseignant les informations administratives et médicales utiles en y intégrant les photographies prises, puis il l’envoie (avoir formé en amont vos correspondants à la prise de photographies de qualité et contextualisées permettra d’être efficient). Le requis y répond, dans le délai fixé par la convention (s’il a été défini). S’il y a besoin d’informations supplémentaires, des échanges avec le requérant peuvent avoir lieu. Le dossier est facturé par le requis à l’Assurance Maladie (en libéral, procédure SESAM sans Vitale avec appel ADRI).

Pour la téléconsultation comme la téléexpertise, il faut s’identifier avec des codes personnels confidentiels à l’outil de télémédecine. Un compte rendu doit être rédigé, intégré à votre dossier médical et transmis par voie sécurisée au médecin demandeur (transmission obligatoire pour la téléexpertise). Si un problème technique a eu lieu, il doit y être tracé.

4. Après l’acte

Il faut s’assurer de la continuité de la prise en charge. Si le patient doit être vu en consultation présenteielle, il est recommandé que cela soit prévu et organisé : il peut être vu par vous-même ou un confrère à proximité de son domicile ou référent dans la problématique (plaies chroniques, chirurgie tumorale, etc.), dans le cadre d’un réseau ou d’une filière de soins. Si cette consultation est relativement urgente, il faudra vous organiser, par exemple en ayant quelques créneaux dédiés restés libres (surtout si vous avez un volume significatif d’actes de télémédecine).

■ Conclusion

La mise en place d’une activité de télédermatologie est désormais facile et accessible à tous. Il faut bien en définir les objectifs, respecter les règles de sécurité des données, et commencer “petit” avec des personnes motivées pour mon-

I Revues générales

ter en puissance progressivement, corriger au fur et à mesure ce qui peut l'être. La formation, notamment à la prise de photographies pour les téléexpertises, ne doit pas être négligée. Le travail en réseau, avec des confrères de proximité, est à encourager. La filière de soins présente doit être définie. Des outils ont été rédigés par le groupe TELDES de la SFD pour vous y aider [8, 14, 15].

BIBLIOGRAPHIE

1. BATAILLE M, MAHÉ E, DORIZY-VUONG V *et al.* French Teledermatologists: Activity and Motivations Prior to the COVID-19 Pandemic. *Acta Derm Venereol*, 2021;101:adv00467
2. Articles L6316-1 et R6316-1 du Code de la santé publique.
3. KANTHRAJ GR. A longitudinal study of consistency in diagnostic accuracy of teledermatology tools. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013;79:668-678.
4. LEE JJ, ENGLISH JC. Teledermatology: a review and update. *Am J Clin Dermatol*, 2018;19:253-260.
5. EISSING L, TRETTEL A, AUGUSTIN M. Telemedicine in dermatology: findings and experiences worldwide - a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:215-224.
6. EMINOVIĆ N, DE KEIZER NF, WYATT JC *et al.* Teledermatologic consultation and reduction in referrals to dermatologists: a cluster randomized controlled trial. *Arch Dermatol*, 2009;145:558-564.
7. Décret n°2010-1229 du 19 Octobre 2010 relatif à la télé-médecine. Code de la santé publique.
8. Fiches d'information patient pour la téléconsultation et la téléexpertise. Groupe de Télédermatologie & e-santé de la SFD. Disponibles à l'adresse suivante: <https://www.sfdermato.org/site/groupe-de-teledermatologie-et-e-sante-teldes.html>
9. Qualité et sécurité des actes de téléconsultation et de téléexpertise - Guide de bonnes pratiques. HAS, juin 2019. Disponible à l'adresse suivante: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/guide_teleconsultation_et_teleexpertise.pdf
10. Généralisation de la téléconsultation. Assurance Maladie, Septembre 2018. Disponible à l'adresse suivante: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Dossier-de-presse_Teleconsultation_12092018.pdf
11. La téléexpertise. Assurance Maladie, Janvier 2021. Disponible à l'adresse suivante: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/telemedecine/teleexpertise>
12. Tout savoir sur la téléexpertise en 14 questions. Assurance Maladie, février 2019. Disponible à l'adresse suivante: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/FAQ-Teleexpertise_fevrier-2019.pdf
13. Guide méthodologique pour l'élaboration des contrats et conventions en télé-médecine. Direction générale de l'offre de soins. Disponible à l'adresse suivante: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_methodologique_elaboration_contrats_et_conventions_telemedecine-2.pdf
14. Recommandations pour la réalisation de photographies médicales exploitables en télé-médecine pour la Dermatologie (téléexpertise); Photographies en télédermatologie. Groupe de Télédermatologie & e-santé de la SFD. Disponibles à l'adresse suivante: <https://www.sfdermato.org/site/groupe-de-teledermatologie-et-e-sante-teldes.html>
15. Fiches de mise en place de la téléconsultation et de la téléexpertise. Groupe de Télédermatologie & e-santé de la SFD. Disponibles à l'adresse suivante: <https://www.sfdermato.org/site/groupe-de-teledermatologie-et-e-sante-teldes.html>

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

Revue générale

Pathologie génitale à HPV chez l'homme

RÉSUMÉ : L'infection à papillomavirus humain (HPV) est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde. Sur le pénis, elle est le plus souvent asymptomatique mais des lésions peuvent apparaître chez une minorité de patients infectés, sous une forme bénigne (condylomes), bénigne mais avec possible transformation tardive en carcinome épidermoïde (tumeur de Buschke-Löwenstein), précancéreuse (néoplasies HPV-induites : maladie de Bowen et papulose bowénoïde) ou cancéreuse (carcinome épidermoïde HPV-induit).



J.-N. DAUENDORFFER

Département de pathologie génitale et IST,
Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis,
PARIS.

Il existe plus de 200 types de papillomavirus humains (HPV), parmi lesquels des HPV à faible risque oncogène (6 et 11 notamment) et des HPV à haut risque de cancer dits HPV oncogènes (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45...). Un même patient peut être co-infecté par des HPV non oncogènes à l'origine de condylomes, sans risque d'évolution vers une lésion maligne, et des HPV oncogènes latents responsables de la survenue ultérieure de lésions précancéreuses et cancéreuses. L'infection à HPV est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente dans le monde, avec une prévalence de 1 à 5 % [1]. Elle est le plus souvent asymptomatique, des lésions n'apparaissant que chez une minorité de patients infectés.

■ Condylomes

En Europe, l'incidence annuelle des condylomes ano-génitaux est estimée entre 0,13 et 0,16 % de la population [2]. L'infection a le plus souvent lieu au début de l'activité sexuelle. Le risque de transmission après contact sexuel est plus important de la femme vers l'homme que dans le sens inverse. La durée d'incubation est variable, le plus souvent de quelques semaines à quelques mois, parfois jusqu'à plusieurs années. Cette durée d'incubation serait

plus courte chez la femme (médiane de 2,9 mois) que chez l'homme (médiane de 11 mois) [3]. L'élimination virale naturelle spontanée des HPV s'effectue dans plus de 90 % des cas en 24 mois.

1. Aspects cliniques

Les condylomes acuminés représentent la forme clinique la plus fréquente : lésions tumorales de taille variable (1 à 5 mm), exophytiques, kératosiques, souvent multiples (*fig. 1*), parfois confluentes en plaques (*fig. 2*), couleur peau normale, hypochromes ou pigmentées (*fig. 3*). Les lésions peuvent être papillomateuses (*fig. 4*), papuleuses ou micropapuleuses, voire seulement maculeuses (condylomes plans) (*fig. 5*). Chez l'homme non circoncis, le gland, le sillon balano-préputial, le frein et la face interne du prépuce sont fréquemment



Fig. 1 : Condylomes acuminés du sillon balano-préputial.

Revue générale



Fig. 2 : Condylomes acuminés en plaques.



Fig. 3 : Condylomes pigmentés.



Fig. 4 : Condylomes hyperpapillomateux.



Fig. 5 : Condylomes plans.



Fig. 6 : Condylomes du méat urétral.

atteints alors que l'atteinte du fourreau du pénis prévaut chez l'homme circoncis. Les atteintes du méat (fig. 6), de l'urètre distal, du scrotum, du pubis, de l'abdomen, des plis inguinaux et de la région anale et périnéale sont possibles. L'examen clinique à l'œil nu pourra s'aider d'un examen au dermoscope lorsque les lésions sont de petite taille. La péniscope et le test à l'acide acétique 5 % n'ont pas démontré leur intérêt [4].

2. Histopathologie

Le diagnostic des condylomes est le plus souvent clinique, notamment en cas de condylome acuminé. Une biopsie n'est indiquée qu'en cas de doute diagnostique devant un aspect inhabituel. L'examen histologique montre alors une hyperkératose, une acanthose, une papillomatose, la présence de koilocytes (kératinocytes comportant une vacuolisation périnucléaire) correspondant à l'effet cytopathogène de l'HPV, et l'absence d'atypies cytonucléaires. Le typage viral par biologie moléculaire n'est pas indiqué pour les condylomes puisque plus de 95 % d'entre eux sont dus aux HPV 6 et 11 [5].

3. Diagnostics différentiels

Parmi les diagnostics différentiels à envisager, citons certaines variations physiologiques (papules perlées de la couronne du gland, grains de Fordyce), des dermatoses infectieuses (*molluscum contagiosum*, *condylomata lata*), des dermatoses inflammatoires (lichen plan,

lichen *nitidus*) et des tumeurs bénignes (syringomes...). En particulier devant des condylomes pigmentés, pourront être envisagés une papulose bowénoïde, des macules mélanotiques ou des kératoses séborrhéiques. D'ailleurs, les kératoses séborrhéiques génitales et les condylomes ne peuvent pas toujours être distingués ni cliniquement ni histologiquement, les faisant dénommer parfois "condylomes à type de pseudo-kératose séborrhéique" [6].

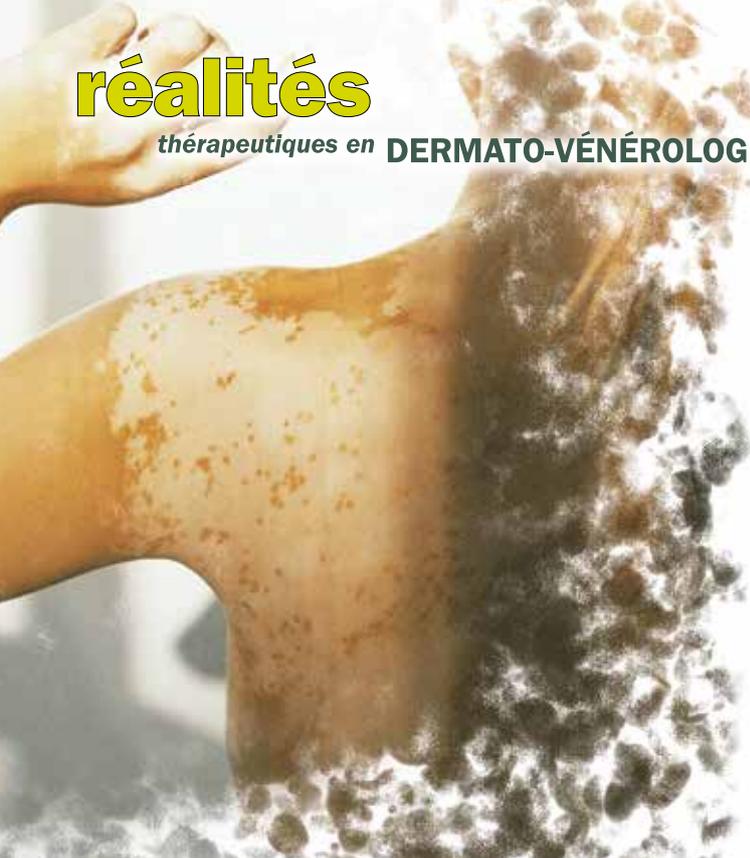
4. Explorations complémentaires

L'exploration s'articule autour de quatre points :

- l'examen des autres sites anatomiques potentiellement atteints consiste à inspecter l'urètre distal, la zone anale et périnéale, les lèvres et la cavité buccale. Chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH), un toucher rectal et une anuscopie sont recommandés à la recherche d'une atteinte endocanalaire ;
- le dépistage des autres IST comprendra les sérologies VIH 1 et 2, syphilis, hépatites B et C, et une recherche de *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* par PCR sera pratiquée sur le premier jet urinaire. Chez les HSH, seront réalisées en plus une sérologie VHA (chez les patients ne connaissant par leur statut vaccinal) et une recherche de *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* par PCR dans le canal anal et l'oropharynx ;
- en plus de la sérologie VIH 1 et 2 systématique, d'autres facteurs d'immunodépression seront recherchés, notamment



Fig. 7 : Condylomes des cuisses chez un patient HIV+.



**Réalités Thérapeutiques
en Dermato-Vénérologie,**
avec le soutien du laboratoire **Isocell**,
vous invite à voir ou revoir
EN DIFFÉRÉ la webconférence

VITILIGO : ÉTAT DE L'ART ACTUEL

PROGRAMME

Modérateur : Pr Thierry Passeron, Nice

- **Physiopathologie du vitiligo**
Pr Julien Seneschal, Bordeaux
- **Clinique, épidémiologie et qualité de vie**
Pr Khaled Ezzedine, Paris
- **Prise en charge et perspectives thérapeutiques**
Pr Thierry Passeron, Nice
- **Présentation de l'innovation V-SOD de GliSODin**
M. François Vix, Paris



I Revues générales

en cas d'atteinte profuse et de résistance au traitement. L'immunodépression est en effet associée à des lésions à HPV plus fréquentes, plus étendues (**fig. 7**) et plus résistantes aux traitements ;

– le dépistage de lésions liées à l'HPV sera réalisé chez les partenaires sexuels.

5. Traitement

Les différents moyens thérapeutiques comprennent :

- des traitements chimiques auto-appliqués (5-fluorouracile 5 % crème, podophyllotoxine en solution à 0,5 %) ou non (acide trichloroacétique) ;
- un traitement immunomodulateur : imiquimod crème 5 % ;
- des traitements physiques (destructeurs ou ablatifs) : cryothérapie, laser, électrocoagulation, exérèse chirurgicale.

Le choix de la technique dépend de la localisation, du nombre et de la taille des lésions, de l'expérience du dermatologue, du souhait du patient (méthode auto-appliquée ou destruction par le médecin), du coût et de la tolérance du traitement. Une méta-analyse française en réseau, portant sur le traitement des condylomes anogénitaux chez l'immunocompétent et totalisant 49 essais contrôlés randomisés, a conclu que l'exérèse chirurgicale, l'association imiquimod-technique destructrice et l'électrocoagulation étaient les traitements les plus efficaces [7]. La podophyllotoxine 0,5 % était le traitement le plus efficace parmi les traitements auto-appliqués par le patient.

En pratique, en cas de lésions limitées en nombre et en taille, le traitement peut faire appel à la cryothérapie (répétée toutes les 2 à 4 semaines), l'imiquimod ou la podophyllotoxine [8]. Si les lésions sont nombreuses (> 10) ou étendues (> 1 cm²), le traitement repose sur l'imiquimod (en informant le patient sur les effets indésirables) ou la destruction physique (laser, chirurgie ou électrocoagulation), ces deux modalités pouvant être associées en cas de récurrence. Une posthémectomie est parfois proposée en cas

de lésions multiples du prépuce résistantes aux traitements usuels. Le traitement des condylomes du méat repose sur la chirurgie ou, lorsque la limite proximale des lésions est visible à l'inspection, sur la cryothérapie, l'imiquimod ou la podophyllotoxine.

L'usage du préservatif et l'arrêt du tabac seront préconisés, le tabagisme étant un facteur de risque de condylomes anogénitaux et de persistance de l'infection génitale à HPV [9].

Enfin, le vaccin nonavalent Gardasil 9[®] est indiqué en prévention des condylomes (et des lésions précancéreuses liées aux HPV oncogènes) chez les garçons de 11 à 19 ans et chez les HSH jusqu'à 26 ans. Son intérêt en prévention des récurrences de condylomes est en cours d'étude (PHRC national). Son intérêt curatif nécessite d'être évalué.

Tumeur de Buschke-Löwenstein

La tumeur de Buschke-Löwenstein (TBL), ou condylome acuminé géant, est une tumeur épithéliale rare décrite par Buschke et Löwenstein en 1925, plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Elle est liée à un HPV non oncogène (HPV 6 et 11 dans 90 % des cas), plus rarement à un HPV oncogène. Elle se distingue toutefois d'un condylome acuminé par sa taille, son potentiel de refoulement des tissus avoisinants et le risque de transformation en carcinome épidermoïde invasif. L'absence de rupture de la membrane basale dermo-épidermique et l'absence d'évolution métastatique (en l'absence de transformation en carcinome épidermoïde) la différencient du carcinome épidermoïde auquel elle peut ressembler cliniquement. Certains auteurs considèrent la TBL au contraire comme une forme débutante de carcinome verruqueux ou comme une forme rare de carcinome épidermoïde verruciforme, aux côtés du carcinome condylomateux, du car-

cinome verruqueux et du carcinome *cuniculatum* [10].

1. Aspects cliniques

Les symptômes, parfois liés à l'infiltration profonde qui peut succéder au développement exophytique de la lésion, peuvent être : douleur, saignements, prurit, formation de fistules, surinfection pouvant conduire à une bactériémie. Des difficultés d'hygiène peuvent survenir.

L'examen clinique montre une tumeur étendue, verruqueuse, exophytique, classiquement en "chou-fleur". La TBL génitale débute volontiers dans le sillon balano-préputial sous la forme d'un banal condylome, pour s'étendre ensuite lentement et en l'absence de traitement au gland, au prépuce et au fourreau du pénis, voire au pubis et au scrotum. Elle peut se localiser d'emblée sur le scrotum ou dans les plis inguinaux (**fig. 8**). L'extension lente de la tumeur se fait en surface mais aussi en profondeur, avec un envahissement progressif des structures de voisinage. L'examen clinique doit comporter également la palpation des aires ganglionnaires inguinales et l'examen de la région périnéale et anale à la recherche de condylomes ou d'une extension de la TBL génitale. La TBL est plus fréquente et d'évolution plus rapide en cas d'immunosuppression VIH ou iatrogène. Une transformation en carcinome épidermoïde invasif survient généralement tardivement, après plusieurs années d'évolution, et expose



Fig. 8 : Tumeur de Buschke-Löwenstein du fourreau du pénis, du pubis et des plis inguinaux.



Fig. 9 : Carcinome épidermoïde compliquant une tumeur de Buschke-Löwenstein.

au risque d'évolution métastatique ganglionnaire et viscérale (**fig. 9**).

2. Histopathologie

Le diagnostic de TBL repose sur l'examen histologique d'une biopsie large, chirurgicale plutôt que réalisée au punch, afin de ne pas conclure à tort à un condylome ou une kératose séborrhéique, et en ciblant une zone paraissant cliniquement moins bien différenciée.

Cet examen histologique montre une tumeur épithéliale kératinisée exophytique bourgeonnante avec papillomatose et acanthose marquées, sans atypies. Il s'y associe une parakératose et de nombreux koïlocytes. La vérification du respect de la membrane basale est cruciale puisque, dans le cas contraire, le diagnostic de TBL est écarté au profit du diagnostic de carcinome

épidermoïde (CE) micro-invasif ou invasif survenant sur TBL.

3. Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel se pose avec les condylomes dont l'aspect histologique sur biopsie est identique à la TBL, cette dernière se différenciant macroscopiquement par sa grande taille. Seront également éliminés une maladie de Bowen (néoplasie intraépithéliale HPV-induite) liée à un HPV oncogène, dans une forme verruqueuse, ainsi qu'un carcinome épidermoïde bien différencié tel que le carcinome verruqueux caractérisé par l'absence de rupture de la membrane basale et par l'absence d'atypie comme la TBL, mais qui s'en différencie par l'absence d'effet cytopathogène à HPV.

4. Examens complémentaires

Une anuscopie en cas de rapports anaux réceptifs ou d'extension périanale de la tumeur recherchera des lésions HPV-induites. Une IRM du pénis et du scrotum, voire une IRM (ou une tomodensitométrie) pelvienne, permettront d'évaluer l'invasion locale de la tumeur et de guider le geste chirurgical. Un bilan sera réalisé à la recherche d'autres IST.

5. Traitement

Parmi l'ensemble des traitements proposés, l'exérèse chirurgicale semble

d'efficacité supérieure aux traitements médicaux, surtout en cas d'immunosuppression liée au VIH. Le traitement chirurgical de la TBL repose sur l'exérèse complète de la lésion. La marge d'exérèse n'est pas codifiée. Le risque de récurrence locale reste important même en cas d'exérèse cliniquement et histologiquement complète. L'avantage de l'exérèse chirurgicale est de permettre un examen histologique complet de la pièce d'exérèse afin d'éliminer une zone invasive. Les autres modalités thérapeutiques (chimiothérapie et interféron alpha intralésionnel ou systémique, acitrétine ou isotrétinoïne, imiquimod topique, radiothérapie, vaporisation au laser CO₂ [11]) doivent être discutées en RCP et peuvent être utilisées isolément ou associées à la chirurgie, notamment afin de diminuer le volume lésionnel en préopératoire.

Néoplasies intraépithéliales HPV-induites

Il existe deux grands types de néoplasies intraépithéliales (NIE) dont l'étiologie, le potentiel évolutif et le traitement sont différents : les NIE liées au papillomavirus humain dites HPV-induites (NIE-HPV) et les NIE non liées à l'HPV, dites NIE différenciées (**tableau I**). Les NIE-HPV sont toujours liées à des HPV oncogènes, principalement HPV 16 suivi par HPV 33 et 18 (liste non exhaustive).

Type histologique	NIE HPV-induite	NIE différenciée
Atypies cytonucléaires	Sur toute la hauteur de l'épithélium	Basales et suprabasales
HPV oncogène	Oui	Non
Dermatose sous-jacente	Non	Oui (lichen scléreux++)
Recherche d'IST associée	Oui	Non
Examen partenaire	Oui	Non
Bilan d'extension (imagerie)	Non	Non
Options thérapeutiques	Imiquimod (forme plurifocale) Chirurgie (forme monofocale) 5-fluorouracile Laser Cryothérapie Électrocoagulation	Chirurgie (laser CO ₂)

Tableau I : Les deux grands types de NIE.

Revue générale

- NIE HPV-induite
- HSIL
- Maladie de Bowen/papulose bowénoïde/érythroplasie de Queyrat
- NIE/PIN usuelle
- NIE/PIN classique
- NIE/PIN indifférenciée
- NIE/PIN 3
- Carcinome *in situ*

Tableau II: Anciennes dénominations des NIE-HPV. NIE: néoplasie intraépithéliale. PIN: *Penile Intra-Epithelial Neoplasia*. HSIL: *High-grade Squamous Intra-epithelial Lesion*.

Les NIE-HPV sont plus fréquentes que les NIE différenciées puisqu'elles représentent au moins 80 % de l'ensemble des NIE pénienues [12].

Ces deux types de néoplasies intraépithéliales (NIE) partagent une définition histologique: ce sont des lésions définies par la présence d'atypies cytologiques et architecturales kératinocytaires intraépithéliales, ne franchissant pas la membrane basale. Elles ont aussi en commun une évolution variable, allant d'une possible régression spontanée pour certains types de NIE à des formes micro-invasives puis invasives. Elles constituent ainsi de potentiels précurseurs du carcinome épidermoïde (CE) du pénis.

Selon les auteurs, les NIE HPV-induites sont parfois également mentionnées sous les termes de: HSIL (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*), NIE classiques ou bowénoïdes ou de type commun ou indifférenciées ou encore carcinome *in situ* (**tableau II**). La classification la plus récente concernant le pénis est celle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), préférant le terme "NIE HPV-induite" dont trois sous-types sont individualisés: NIE condylo-mateuses (ou "warty"), NIE basaloïdes et NIE mixtes (c'est-à-dire basaloïdes et condylo-mateuses) [13].

1. Aspects cliniques

Les NIE-HPV sont mono- ou multifocales. Leur aspect est polymorphe,



Fig. 10: NIE-HPV induite de type papulose bowénoïde du fourreau du pénis.



Fig. 11: NIE-HPV induite de type papulose bowénoïde diffuse sur le fourreau du pénis et le scrotum.

maculeux parfois, plus fréquemment papuleux ou en plaques. Elles sont localisées sur les zones cutanées (face externe du prépuce, fourreau du pénis, scrotum, pubis) ou plus fréquemment muqueuses (gland, méat urétral, face interne du prépuce). Il est habituel de distinguer sur le plan clinique:

- la papulose bowénoïde, multifocale, réalisant typiquement des papules multiples grisâtres ou pigmentées, parfois érythémateuses possiblement regroupées en plaques (**fig. 10 et 11**). Cette forme est l'apanage des sujets plus jeunes;

- la maladie de Bowen, plus volontiers monofocale, réalisant une plaque d'extension lente et centrifuge, de couleur variable: érythémateuse (anciennement dénommée érythroplasie de Queyrat sur le gland) (**fig. 12**), leucoplasique (**fig. 13**), érythroleucoplasique (**fig. 14**), rarement pigmentée. Cette forme est plus fréquente chez les hommes au-delà de 50 ans.



Fig. 12: NIE-HPV induite de type maladie de Bowen érythroplasique maculeuse du gland.



Fig. 13: NIE-HPV induite de type maladie de Bowen leucoplasique du gland.



Fig. 14: NIE-HPV induite de type maladie de Bowen érythroleucoplasique diffuse du gland.

2. Histopathologie

Le diagnostic de NIE-HPV repose dans tous les cas sur l'examen histologique. Le désordre architectural occupe toute la hauteur de l'épithélium, le plus souvent hyperplasique et parfois

papillomateux, avec des kératinocytes présentant des atypies cytonucléaires : multinucléations, noyaux de très grande taille, éléments dyskératosiques, éléments vacuolaires, koilocytes, mitoses anormales. Deux sous-types de NIE-HPV sont décrits : le type “basaloïde” (population cellulaire homogène, noyaux de petite taille, très tassés) et le type “condylomateux” (plus riche en signes d’infection virale : koilocytes, multinucléation). En immunohistochimie, deux immunomarquages sont fréquemment positifs : p16 (protéine cellulaire dont le marquage intense et diffus est corrélé à une infection à HPV à haut risque oncogène) et Ki67/MIB1 (marqueur de prolifération cellulaire). La recherche d’HPV en biologie moléculaire et le typage de l’HPV oncogène sont sans intérêt pronostique ou thérapeutique.

3. Diagnostics différentiels

Dans les formes multifocales de type “papulose bowénoïde”, la biopsie permettra de distinguer une NIE-HPV de simples condylomes plans ou papuleux pigmentés qui peuvent toutefois coexister chez un(e) même patient(e).

Dans les formes monofocales, la biopsie permettra de distinguer une NIE-HPV érythroplasique d’une maladie de Paget extra-mammaire, d’un psoriasis ou d’un lichen plan, et une NIE-HPV leucoplasique d’un lichen scléreux, d’une NIE différenciée et d’une hyperplasie épithéliale verruqueuse.

4. Examens complémentaires

Un bilan d’extension à la recherche d’autres localisations d’infection à HPV est indispensable comportant un examen clinique génital, anal et buccal, et une anoscopie en cas d’antécédent de rapport sexuel anal réceptif, même en l’absence de lésion anale cliniquement détectable.

Les NIE-HPV correspondant à des lésions intraépithéliales, aucun bilan

d’extension par imagerie n’est indiqué. Un bilan biologique à la recherche d’une IST est indiqué, parfois complété par la recherche d’une immunodépression. Le risque de transmission d’HPV justifie un bilan chez la/le partenaire.

5. Évolution

L’évolution des NIE-HPV est variable : régression spontanée décrite dans la forme “papulose bowénoïde”, persistance, récurrence ou évolution vers un carcinome épidermoïde. Chez l’homme, la fréquence de l’évolution d’une NIE vers un carcinome épidermoïde et les facteurs de risque sont moins connus que chez la femme. Le risque d’évolution d’une NIE du gland serait de 10 à 30 % alors que celui d’une NIE du fourreau serait de 5 %. Des lésions de NIE HPV-induite sont présentes en périphérie de 45 % des carcinomes épidermoïdes invasifs du pénis en France [14].

6. Traitement

Les moyens thérapeutiques disponibles chez l’homme varient selon le type clinique, la localisation, la taille et le nombre de lésions, le terrain (immunosuppression), l’expérience et l’accessibilité du dermatologue aux différentes techniques (photothérapie dynamique [PDT] et laser CO₂), les préférences du patient. Il conviendra de s’assurer, par un examen complet de toutes les lésions et si besoin par biopsies multiples ciblant notamment les zones infiltrées, tumorales ou ulcérées, de l’absence de CE invasif en cas de traitement conservateur non chirurgical. La décision thérapeutique repose sur la distinction clinique entre la maladie de Bowen et la papulose bowénoïde.

Concernant la **maladie de Bowen**, le traitement chirurgical consiste en l’exérèse avec une marge latérale minimale de 3 mm. En fonction de sa taille, la perte de substance pourra être refermée par suture directe ou greffe de peau totale. Si la lésion est située sur le prépuce,

on proposera une posthécotomie. Sur le gland, une décortication (consistant en l’excision de l’épithélium et du chorion) suivie d’une greffe de peau totale sera réalisée, associée à une posthécotomie afin de favoriser la prise du greffon. La chirurgie permet de mettre en évidence, grâce à l’analyse histologique complète de la pièce d’exérèse, une éventuelle zone invasive qui n’aurait pas été identifiée sur la biopsie, ce qui s’observe dans 20 % des maladies de Bowen opérées [15]. Il existe des alternatives au traitement chirurgical qu’il est possible d’envisager au cas par cas : le 5-FU, l’imiquimod (hors AMM), la PDT (hors AMM) et le laser CO₂ ou Nd-YAG [16]. Dans une revue portant sur 29 séries et cas rapportés de NIE bowénoïde du pénis traités hors AMM par l’imiquimod en crème à 5 %, une réponse complète a été observée chez 63 % des patients mais elle est variable selon la localisation : 53 % en cas de maladie de Bowen localisée sur le gland ou le prépuce, 88 % en cas de maladie de Bowen située sur la peau du pénis [17]. En pratique, la tolérance clinique est moyenne chez les hommes non circoncis.

Concernant la **papulose bowénoïde**, le traitement doit être conservateur du fait du faible risque d’évolution vers un carcinome épidermoïde et de sa possible régression spontanée. La stratégie de traitement est identique à celle des condylomes, bien que les résistances aux traitements locaux habituels (cryothérapie notamment) et les récurrences soient plus fréquentes, expliquant la nécessité de recourir à la destruction des lésions par vaporisation au laser CO₂ ou électrocoagulation au bistouri électrique. Dans l’étude de Deen *et al.*, l’imiquimod permet d’obtenir une rémission complète dans 75 % des cas [17]. Il pourrait également avoir un intérêt en cas de lésions nombreuses, en traitement néoadjuvant avant le laser CO₂.

Le vaccin nonavalent Gardasil 9[®] est indiqué en prévention des lésions précancéreuses liées aux HPV oncogènes (et des condylomes liés aux HPV non onco-

Revue générale

gènes) chez les garçons de 11 à 19 ans et chez les HSH jusqu'à 26 ans.

Carcinome épidermoïde HPV-induit

Les cancers du pénis sont rares, leur incidence respective estimée étant de 449 nouveaux cas en 2018 en France métropolitaine [18]. Ils concernent des patients âgés, avec un âge moyen au moment du diagnostic de 71 ans. Le carcinome épidermoïde (CE) est la tumeur maligne la plus fréquente puisqu'il représente plus de 95 % des cancers du pénis.

Les facteurs de risque de cancer du pénis sont multiples [19]. Ils comprennent l'infection à HPV, l'absence de circoncision, la présence d'un phimosis, une hygiène locale défectueuse, une inflammation chronique (lichen scléreux), une obésité, un statut socio-économique bas, l'existence de lésions précancéreuses, une immunosuppression, le tabagisme, un antécédent de photothérapie, l'âge précoce des premiers rapports sexuels et un nombre élevé de partenaires sexuels. Ainsi, deux voies distinctes de carcinogénèse sont décrites, l'une liée à l'HPV (HPV oncogènes à haut risque, HPV 16 surtout) et l'autre non liée à l'HPV, dont vont dépendre les différents types histologiques de carcinome épidermoïde, HPV ou non HPV-dépendants.

La prévalence de l'infection à HPV (notamment à HPV oncogènes 16 et 18) au cours du CE du pénis varie selon les études entre 13 et 55 %, en fonction de la population étudiée et des méthodes de détection des HPV utilisées [20]. En Europe, elle s'élève à 32 %. L'association à un HPV oncogène, HPV 16 (72 % des cas) ou 18 (6 % des cas), est plus fréquente pour certains types histologiques de CE, comme les CE basaloïde (HPV+ dans 76 % des cas), condylomateux (HPV+ dans 39 % des cas) et mixte condylomateux-basaloïde (HPV+ dans 82 % des cas). La détermination du caractère HPV-induit ou non HPV-induit

POINTS FORTS

- Le typage viral par biologie moléculaire n'est pas indiqué en pratique pour les condylomes puisque plus de 95 % des condylomes ano-génitaux sont dus aux HPV 6 et 11.
- La tumeur de Buschke-Löwenstein est une tumeur bénigne liée à des HPV non oncogènes mais dont la transformation tardive en carcinome épidermoïde est possible.
- Il existe deux types de néoplasie intraépithéliale HPV-induite, la maladie de Bowen et la papulose bowénoïde, dont le diagnostic repose sur une confrontation anatomo-clinique.
- Chez les patients ayant un carcinome épidermoïde du pénis à risque d'atteinte ganglionnaire, la chirurgie des aires ganglionnaires inguinales constitue le seul moyen fiable de diagnostiquer et traiter un envahissement ganglionnaire, sachant que celui-ci conditionne le pronostic.

du CE par l'immunomarquage p16 pourrait avoir un intérêt pronostique, avec une survie spécifique à 5 ans meilleure pour les CE HPV-dépendants (93 % vs 78 %) [21]. Cependant, cet intérêt pronostique n'ayant pas été confirmé par deux autres études, il n'influence pas la stratégie thérapeutique figurant dans les recommandations actuelles [22].

1. Aspects cliniques

Le CE peut se présenter sous la forme d'une tumeur, d'une plaque plus ou moins infiltrée ou bourgeonnante leucoplasique, érythroplastique ou érythroleucoplasique, ou encore d'une ulcération chronique. Il siège majoritairement en distalité, sur le gland (**fig. 15**)



Fig. 15: Carcinome épidermoïde micro-invasif du gland.



Fig. 16: Carcinome épidermoïde invasif HPV-induit du méat urétral.

(48 % des cas) ou le prépuce (21 %). Le sillon balano-préputial, le fourreau et le méat (**fig. 16**) sont plus rarement atteints. En cas de phimosis serré, une lésion siégeant sur le gland ou la face interne du prépuce peut être difficile à observer. L'examen clinique sera complété par la recherche d'une extension locale, urétrale, caverneuse ou périnéale et la palpation des aires ganglionnaires inguinales. La localisation préputiale est considérée comme ayant un meilleur pronostic du fait d'un plus faible risque d'extension ganglionnaire. En présence d'adénopathies palpables, leur nombre, leur topographie uni- ou bilatérale, leur caractère fixé ou ulcéré seront notés.



ai^{me} 2022 e

ASSISES POUR L'INNOVATION EN MÉDECINE ESTHÉTIQUE

MÉDECINE ET
CHIRURGIE
ANTI-ÂGE ET
ESTHÉTIQUE

16 & 17
JUIN 2022

15 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris

LE RÉFECTOIRE
DES CORDELIERS

www.aime.paris

Revue générale

2. Histopathologie

Le diagnostic de CE du pénis repose sur l'examen histologique. On distingue :

- les **CE liés à l'HPV** dont le CE basaloïde et le CE condylomateux : leur précurseur est la NIE HPV-induite ;
- les **CE non liés à l'HPV**, les plus fréquents, parmi lesquels le CE de type "habituel" et le CE verruqueux.

La classification OMS des tumeurs du pénis, actualisée en 2016, distingue d'autres types histologiques plus rares, HPV-induits ou non HPV-induits, dont certains sont considérés de plus mauvais pronostic comme les CE à cellules claires, adénosquameux et sarcomatoïdes [13].

L'analyse histologique de la biopsie mais **surtout celle de la pièce d'exérèse** préciseront le grade histologique, la présence d'embolies vasculaires et/ou lymphatiques, l'envahissement péri-neural et la profondeur d'invasion. On déterminera si l'atteinte est limitée au chorion ou s'il existe un envahissement des corps spongieux et caverneux ou de l'urètre. L'examen histologique de la pièce d'exérèse étudiera en outre les marges chirurgicales en périphérie et en profondeur, ainsi que les modifications histologiques en périphérie du CE : NIE HPV-induite ou différenciée, HEV, lichen scléreux.

Cet examen réalisé sur l'ensemble de la lésion et non seulement sur une biopsie ainsi que le bilan d'extension permettront de préciser le stade TNM du CE (**tableau III**), conditionnant leur prise en charge.

3. Diagnostics différentiels

Le diagnostic clinique et surtout histologique élimineront des lésions précancéreuses (NIE HPV-induites et différenciées, hyperplasie épithéliale verruqueuse), une tumeur de Buschke-Löwenstein (pouvant se compliquer d'un CE), une maladie de Paget, d'autres

T	Tumeur primitive
pTx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Ta	Carcinome verruqueux non infiltrant
T1	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial
T1a	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial sans invasion lymphovasculaire ou périneurale à l'exclusion du haut grade (grade 3 ou sarcomatoïde)
T1b	Tumeur envahissant le tissu conjonctif sous-épithélial avec invasion lymphovasculaire ou périneurale ou de haut grade (grade 3 ou sarcomatoïde)
T2	Tumeur envahissant le corps spongieux avec ou sans invasion de l'urètre
T3	Tumeur envahissant le corps caverneux avec ou sans invasion de l'urètre
T4	Tumeur envahissant d'autres structures adjacentes
cN	Ganglions régionaux (clinique : palpation ou imagerie)
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (ganglions inguinaux)
N0	Pas de ganglion inguinal palpé
N1	Palpation d'un seul ganglion unilatéral mobile
N2	Palpation de ganglions multiples ou bilatéraux mobiles
N3	Ganglions inguinaux fixés ou ganglions pelviens, unilatéraux ou bilatéraux
pN	Ganglions régionaux (pathologique : biopsie ou exérèse)
pNx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux (ganglions inguinaux)
pN0	Pas d'atteinte ganglionnaire régionale
pN1	≤ 2 métastases ganglionnaires inguinales unilatérales sans extension extracapsulaire
pN2	≥ 3 métastases ganglionnaires inguinales unilatérales ou atteinte bilatérale, sans extension extracapsulaire
pN3	Métastase ganglionnaire pelvienne, extension extracapsulaire
M	Métastases à distance
Mx	Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase à distance
G	Grade histologique
Gx	Renseignements insuffisants pour classer le grade histologique
G1	Bien différencié
G2	Moyennement différencié
G3-4	Faiblement différencié – indifférencié

Tableau III : Classification TNM des cancers du pénis (d'après [22]).

tumeurs malignes primitives du pénis (carcinome basocellulaire ou annexiel, mélanome, sarcome, lymphome...) ainsi que des métastases péniennes, notamment de cancer de la prostate ou colorectal.

4. Bilan d'extension

Chez l'homme, les explorations à réaliser en cas de cancer du pénis sont basées sur les recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'Associa-

tion française d'urologie [22]. Le bilan d'**extension locale** repose sur l'IRM après érection pharmaco-induite plutôt que l'échographie du pénis, visant à évaluer l'envahissement urétral et des corps spongieux et caverneux en prévision d'une chirurgie conservatrice.

Le **bilan d'extension ganglionnaire** débute par un examen clinique à la recherche d'adénopathies palpables. L'imagerie inguinale est insuffisamment performante pour préciser l'extension ganglionnaire. Son intérêt se discute en cas de patient difficile à examiner (obésité ou antécédents de chirurgie inguinale) en l'absence de ganglion cliniquement palpable. Cependant, dans notre expérience, l'échographie inguinale réalisée par un radiologue entraîné nous semble intéressante, même en l'absence de difficulté à examiner le patient, pour détecter une extension ganglionnaire infraclinique. L'IRM comme le scanner permettent de rechercher des adénopathies iliaques en cas d'adénopathies inguinales suspectes.

En l'absence d'adénopathie inguinale cliniquement palpable (cN0):

– seules les tumeurs de faible risque ganglionnaire (\leq pT1G1) ne nécessitent pas d'exploration ganglionnaire invasive;

– une exploration ganglionnaire invasive est recommandée pour les tumeurs de risque intermédiaire (pT1G2) et les tumeurs à haut risque (pT1G3 et pT2-3 G1-3): l'analyse du ganglion sentinelle (GS) est recommandée mais si la technique du GS n'est pas réalisable, il est possible de réaliser une exploration par curage ganglionnaire inguinal modifié bilatéral, quoique ce dernier soit grevé d'une morbidité plus importante que la technique du GS.

En présence d'adénopathie inguinale cliniquement palpable, la confirmation de l'envahissement ganglionnaire peut reposer sur la cytoponction à l'aiguille sous échographie de l'adénopathie palpable, qui n'a de valeur que si elle est

positive, entraînant un curage ganglionnaire inguinal bilatéral, de type radical du côté N+ et modifié du côté cN0. Aussi la tomographie par émission de positrons au 18F-FDG (pet-TDM) est-elle recommandée et préférée à la cytoponction ganglionnaire en cas de stade cN+, pour confirmer le caractère suspect d'une adénopathie inguinale palpable.

Le **bilan d'extension pelvien** (ganglions iliaques, ganglions rétro-péritonéaux) **et à distance** (autres ganglions et lésions viscérales) n'est pas réalisé pour le stade cN0. Il est justifié pour les stades cN+ et repose sur un PET-TDM. En cas de PET-TDM non disponible, ou pourra recourir au scanner thoraco-abdomino-pelvien ou à une IRM pelvienne associée à un scanner thoraco-abdominal. Une scintigraphie osseuse est réalisée en cas de signes cliniques osseux ou d'hypercalcémie. Le dosage du marqueur sérique SCC (*Squamous Cell Carcinoma*) n'est pas recommandé.

5. Traitement

Le traitement local du CE du pénis et le traitement des aires ganglionnaires n'est pas détaillé dans cet article. Il ne se conçoit qu'en milieu spécialisé du fait de la rareté de la tumeur, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), le principe étant d'être le plus conservateur tout en assurant une guérison carcinologique.

Conclusion

Le rôle du dermatologue dans la prévention, le diagnostic et le traitement des pathologies génitales à HPV chez l'homme est capital puisqu'il intervient dans:

– la prise en charge des lésions bénignes fréquentes (condylomes) ou rares (tumeur de Buschke-Löwenstein);

– le diagnostic et le traitement des lésions précancéreuses comme les NIE HPV-induites (maladie de Bowen et papulose bowénoïde);

– le diagnostic du carcinome épidermoïde invasif du pénis, dont le traitement sera essentiellement assuré par l'urologue.

BIBLIOGRAPHIE

1. PATEL H, WAGNER M, SINGHAL P *et al.* Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMJ Infect Dis*, 2013;13:39.
2. FORMAN D, DE MARTEL C, LACEY CJ *et al.* Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*, 2012; 30 Suppl 5:F12-23.
3. ARIMA Y, WINER RL, FENG Q *et al.* Development of genital warts after incident detection of human papillomavirus infection in young men. *J Infect Dis*, 2010;202:1181-1184.
4. KUMAR B, GUPTA S. The acetowhite test in genital human papillomavirus infection in men: what does it add? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2001;15:27-29.
5. BALL SL, WINDER DM, VAUGHAN K *et al.* Analyses of human papillomavirus genotypes and viral loads in anogenital warts. *J Med Virol*, 2011;83:1345-1350.
6. ZHU WY, LEONARDI C, PENNEYS NS. Detection of human papillomavirus DNA in seborrheic keratosis by polymerase chain reaction. *J Dermatol Sci*, 1992;4:166-171.
7. BERTOLOTTI A, FERDYNUS C, MILPIED B *et al.* Local management of anogenital warts in non-immunocompromised adults: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2020;10:249-262.
8. BOUSCARAT F, PELLETIER F, FOUÉRE S *et al.* Verrues génitales (condylomes) externes. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:741-745.
9. GILSON R, NUGENT D, WERNER RN *et al.* 2019-IUSTI European guideline for the management of anogenital warts. *IUSTI. J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:1644-1653.
10. CHAUX A, CUBILLA AL. Advances in the pathology of penile carcinomas. *Hum Pathol*, 2012;43:771-789.
11. AYER J, MATTHEWS S, FRANCIS N *et al.* Successful treatment of Buschke-Löwenstein tumour of the penis with carbon dioxide laser vaporization. *Acta Derm Venereol*, 2012;92:656-657.
12. SOSKIN A, VIELLEFOND A, CARLOTTI A *et al.* Warty/basaloid penile intraepithelial neoplasia is more prevalent than differentiated penile intraepithe-

Revue générale

Particularités sémiologiques des dermatoses sur les peaux de phototypes foncés dites “noires”

RÉSUMÉ: Les principales particularités de la sémiologie dermatologique sur les peaux fortement pigmentées dites “noires” sont passées en revue. À côté de la classique difficulté d'évaluation d'un érythème, les manifestations dyschromiques sont fréquentes et susceptibles de réaliser une aide au diagnostic. Outre leur signification purement sémiologique, il faut comprendre que ces manifestations dyschromiques représentent souvent un élément important de la demande thérapeutique de la part des patients.



A. MAHÉ
Service de Dermatologie,
Hôpital Pasteur, COLMAR ;
Directeur du diplôme d'université
de “médecine de la diversité”.

Nous souhaitons ouvrir cet exposé sur une notion importante, tirée de notre expérience, qui est que, contrairement à certaines opinions ayant volontiers cours dans le milieu médical, la sémiologie dermatologique sur peau fortement pigmentée n'offre pas de difficulté majeure, en tout cas certainement pas qui soit insurmontable [1].

Il est vrai que la difficulté d'évaluer un érythème peut compliquer certains diagnostics mais, en contrepartie, les troubles dyschromiques, si fréquents sur ce type de peau, sont susceptibles de constituer une aide originale, équilibrant si l'on peut dire les choses. Il y a donc une part à notre avis exagérée, presque irraisonnée, dans la crainte exprimée par nombre de praticiens (y compris dermatologues) à l'abord de la sémiologie dermatologique sur les peaux fortement pigmentées. La base du diagnostic dermatologique est la sémiologie et la base de la sémiologie dermatologique est l'identification de la lésion élémentaire : si certains “ajustements de l'œil” sont nécessaires, le diagnostic dermatologique sur peau fortement pigmen-

tée ne diffère en rien de ces principes généraux, et en particulier ne relève pas d'une expertise exceptionnelle qui serait réservée à certains “grands spécialistes” de la question. En fait, comme toujours, c'est l'habitude qui amènera une certaine aisance, mais encore faut-il ne pas éviter une confrontation dont on a parfois l'impression qu'elle est jugée insoluble à l'avance !

Aspects physiologiques particuliers observables sur les peaux fortement pigmentées

Il convient tout d'abord d'être familier avec certains aspects pigmentaires physiologiques liés à l'abondance de la mélanine qu'il ne faudrait pas confondre avec des états qui pourraient être considérés comme pathologiques chez des sujets de phototypes clairs ; aucun des aspects mentionnés ne doit cependant être considéré comme obligatoire.

Observées lorsque la pigmentation est naturellement importante (personnes originaires d'Afrique mais aussi

I Revues générales

d'Asie, etc.), les **lignes de démarcation pigmentaire** (désignées parfois dans la littérature et selon les localisations sous les noms de "lignes de Voigt" ou de "lignes de Futcher") sont des lignes verticales situées essentiellement à la face interne des bras ou des cuisses (**fig. 1A**). L'explication de ce phénomène n'est pas claire : elles pourraient correspondre à la matérialisation de

territoires anatomiquement adjacents mais composés de lignées cellulaires dérivant de cellules souches distinctes, disposant de capacités pigmentogènes légèrement différentes. D'autres lignes pigmentaires sont susceptibles d'être visualisées sur les zones médianes du tronc (ligne claire à la face antérieure du thorax, ligne pigmentée sous-ombilicale). Certains de

ces aspects peuvent se majorer ou se révéler durant la grossesse.

Il est important de se familiariser avec les aspects que peuvent prendre **les paumes** et surtout **les plantes**. Si une paume/plante claire analogue ou presque à ce qui est observé chez les sujets de phototypes clairs est possible (fréquent "marquage" pigmentaire des plis palmaires cependant), la pigmentation peut être plus importante, diffuse mais parfois aussi maculeuse, réalisant alors un aspect de "taches" multiples de teintes plus ou moins homogènes (**fig. 1B**). Histologiquement, ces macules correspondent le plus souvent à une hyperpigmentation basale isolée, plus rarement à un lentigo ou à un authentique *nævus* [2]. Surtout, il peut être parfois difficile de statuer sur le caractère physiologique ou pathologique de ces *volar melanotic macules*, certaines dermatoses pouvant s'accompagner précisément de macules pigmentées dans cette topographie (mélanome, syphilis secondaire, etc.). Concrètement et sans pouvoir donner de règle absolue, outre bien sûr l'apport des données de l'interrogatoire, il est utile de savoir qu'un aspect physiologique franchement maculeux n'est couramment observé qu'au niveau plantaire. Pour ce qui est du mélanome plantaire (beaucoup plus rarement palmaire), une irrégularité (de couleur, de forme, d'intensité de la pigmentation...) doit alerter, en prenant conscience du fait que ces macules physiologiques constituent sans doute une cause importante au retard diagnostique souvent déploré pour cette entité (la dermoscopie, si on en dispose, peut être évidemment d'un grand secours).

On peut en rapprocher les **pigmentations unguéales**, également très fréquentes et qui peuvent prendre un aspect de pigmentation diffuse et alors homogène du lit de l'ongle, ou plus souvent linéaire sous la forme de mélanonychies longitudinales généralement multiples (**fig. 1C**). Ici également, la question du diagnostic précoce d'un mélanome unguéal, rare mais grave, peut se poser.



Fig. 1 : Aspects physiologiques courants. **A :** lignes de démarcation pigmentaire physiologiques à la face interne des cuisses. **B :** pigmentations maculeuses plantaires physiologiques (un aspect aussi profus n'est pas exceptionnel à ce niveau). **C :** pigmentations unguéales physiologiques (leur multiplicité et leur intensité modérée et régulière permettent d'en affirmer la bénignité).

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie,
en partenariat avec le **Laboratoire SVR,**
vous invite à voir ou revoir *en différé* la webconférence :

**DERMATITE ATOPIQUE :
CETTE MALADIE QUE L'ON CROIT CONNAÎTRE...**

PROGRAMME

Moderateur : Pr Thierry Passeron, Nice

Impact méconnu des acariens sur la peau

Pr Thierry Passeron, Nice

Dermatites Atopiques atypiques : comment ne pas se faire piéger ?

Pr Dominique Tennstedt, Bruxelles

Présentation de l'innovation Topialyse



Cette retransmission est accessible sur le site :
<https://svr-da.realites-dermatologiques.com>

Inscription obligatoire

Retransmission réservée aux professionnels de santé.

I Revues générales

La **muqueuse buccale** peut présenter des aspects variables : sur les gencives, la pigmentation est volontiers diffuse ; sur la langue ou le palais, elle est plus souvent ponctuée (“papilles fongiformes linguales pigmentées” du jeune adulte) [3]. La face interne des joues, surtout en arrière, peut prendre du fait de l'épaisseur épithéliale à cet endroit un aspect grisâtre un peu translucide, parfois désigné dans la littérature sous le nom de “leucœdème buccal”. Les lèvres peuvent être très pigmentées ou au contraire peu ou même pas du tout, notamment pour ce qui est de la lèvre inférieure qui peut prendre un aspect pseudo-vitiligoïde. La zone sclérale de l'œil est également fréquemment concernée par une pigmentation.

Au niveau génital, c'est surtout au niveau vulvaire que la question du caractère physiologique, ou pas, doit se poser. Des pigmentations maculeuses, plus ou moins foncées, bilatérales et relativement symétriques, peuvent physiologiquement siéger sur le versant muqueux (vestibule, petites lèvres), mais une pigmentation isolée/unique ou franchement asymétrique doit être considérée comme suspecte de mélanome, non exceptionnel sur ce terrain [4].

D'une façon générale, toutes ces pigmentations physiologiques ont tendance à s'accroître avec l'âge, ce qui peut parfois donner une fausse impression de lésion acquise. Elles sont souvent corrélées au degré de pigmentation cutanée, mais pas toujours.

Chez le nouveau-né durant les premiers jours de vie, une pigmentation relative des zones auriculaires, périunguëales et génitale contraste couramment avec un éclaircissement cutané général transitoire. **Les taches dites “mongoliques”** (ou “mongoloïdes”), qui siègent sur la région lombo-sacrée avec extension possible jusqu'au dos et aux épaules, voire aux cuisses, sont fréquentes dans toutes les populations ayant une peau plus ou moins fortement pigmentée ;

elles disparaissent généralement dans les 2 premières années, mais peuvent persister à l'âge adulte ou être de localisation ectopique (flanc, abdomen...) [5]. La confusion avec des hématomes (susceptibles de suggérer une maltraitance...) semble grossière, mais est régulièrement mentionnée dans la littérature. Point important : des taches mongoliques anormalement nombreuses ou disséminées (atteinte des extrémités et/ou de la face antérieure du tronc notamment) doivent amener à évoquer une mucopolysaccharidose [6].

D'autres traits physiologiques, nous semblant étonnamment peu décrits dans la littérature malgré leur fréquence, méritent d'être signalés. Certaines irrégularités de pigmentation sont ainsi banales : zones médiofaciales ou prétragiques plus claires, tout particulièrement chez l'enfant, régions périorbitaires, frontales ou malaïres plus foncées, notamment avec l'âge, ou encore jointures ou extrémités d'aspect sensiblement plus pigmenté. Un éclaircissement spontané de la teinte de la peau, notable surtout pour les peaux les moins foncées, se manifeste souvent après quelques mois de séjour en climat européen hivernal, pouvant accentuer ou révéler des irrégularités physiologiques qui seront parfois sources de questionnements.

Particularités sémiologiques liées à l'intensité de la pigmentation

1. La problématique de l'érythème

S'il existe un déficit en sémiologie dermatologique sur peau foncée par rapport à une peau claire, il faut bien admettre que c'est pour ce qui est de l'identification d'un érythème. Cela appelle toutefois une certaine modération. Même s'il est plus subtil, l'érythème reste en effet visible lorsque la peau n'est pas très foncée (**fig. 2A**) ; il peut également être révélé par une régression concomi-

tante de la pigmentation physiologique, autrement dit par une hypochromie (comme, par exemple, lors d'un psoriasis [**fig. 2B**]). Il arrive aussi que l'érythème prenne un aspect violacé, lequel constitue en fait un équivalent d'érythème (par contre, l'aspect violacé, si typique de la maladie de Kaposi sur peau claire, passe généralement inaperçu ou est occulté par une pigmentation secondaire).

Il est également heureux que, dans de nombreuses situations, le manque sémiologique s'avère en réalité relatif : ainsi au cours de l'érysipèle, où l'on pourra porter le diagnostic sur les autres éléments sémiologiques de la maladie (œdème, douleur, augmentation de la chaleur locale...), lors d'une dermatophytie des plis ou de la peau glabre, d'un zona, etc. Grand classique des difficultés diagnostiques sur “peau noire”, celui de rougeole ne se limite pas à la reconnaissance de l'exanthème (présence du signe de Koplik, catarrhe oculo-naso-conjonctival, etc.). En outre, une analyse fine permet de retrouver le caractère “chagriné” de l'éruption (lié en fait à une accentuation folliculaire) (**fig. 2C**).

Souvent, l'érythème prend un aspect plus ou moins franchement hyperchromique. Cela concerne notamment les dermatoses à substrat physiopathologique épidermique comme l'eczéma ou le pityriasis “rosé” de Gibert, dermatoses où l'érythème est volontiers remplacé par une hyperchromie peu intense, grisâtre, certes pas à proprement parler “rouge” mais qui nous semble tout de même assez particulière (**fig. 2D**). Une comparaison volontiers invoquée à ce propos, et nous semblant à la fois juste et utile, est que l'aspect pris par l'érythème sur peau foncée est proche de celui que l'on observerait sur une photo en noir et blanc de la même affection sur peau “blanche” (**fig. 3**).

Ce n'est en définitive que lorsque l'érythème est peu marqué, isolé et purement maculeux que la dermatose est susceptible de passer réellement inaperçue : les exanthèmes les plus discrets, qu'ils



Fig. 2 : Érythème sur peau noire. L'érythème peut rester visible sur peau peu foncée (A, ici lors d'une toxidermie) ou en cas d'hypochromie associée (B, psoriasis). Il devient par contre souvent imperceptible sur peau foncée comme ici lors d'une rougeole, même si son caractère en l'occurrence typiquement granuleux reste appréciable (C). Parfois, il prend plutôt un aspect "grisâtre", comme ici lors d'un pityriasis rosé de Gibert (noter le "médaillon" caractéristique) (D).



Fig. 3 : Souvent en fait, l'érythème prend un aspect analogue à ce que l'on verrait sur un cliché photographique développé en noir et blanc. Le diagnostic d'eczéma de contact (ici aux chaussures) reste malgré tout facile.

soient infectieux (viroses, roséole syphilitique) ou médicamenteux, seront ainsi à risque d'être méconnus. Parfois, le diagnostic ne sera évoqué que rétrospectivement devant des symptômes d'ordre résolutif: fine desquamation d'une rougeole ou plus marquée d'une toxidermie, pigmentation post-lésionnelle, etc.

Du fait de la discrétion de l'érythème accompagnant les papules ortiées et



Fig. 4 : Les diagnostics d'urticaire (A) et de purpura (B), ici lors d'un purpura rhumatoïde, sont souvent difficiles sur peau fortement pigmentée.

fugaces, l'urticaire est également souvent difficile à identifier (**fig. 4A**). Un examen à jour frisant sous un bon éclairage est utile, pouvant déceler un aspect "en peau d'orange". Tout comme sur peau claire lorsqu'on cherche à poser ce diagnostic en l'absence de lésion visible au moment de la consultation, l'interrogatoire, recherchant le caractère fugace et mobile de lésions très prurigineuses, est bien sûr d'une grande aide.

2. Autres difficultés sémiologiques liées à l'intensité de la pigmentation

Moins souvent cité que l'érythème, un purpura est également très difficile à apprécier sur les peaux les plus for-

tement pigmentées. Le diagnostic de vascularite cutanée débutante sur peau foncée est ainsi difficile et ne pourra parfois être évoqué que lors de la constatation de zones nécrotiques secondaires (donc tardives et inconstantes) (**fig. 4B**).

Sémiologie analytique des "taches" (hypochromies et hyperchromies)

L'analyse sémiologique des modifications de couleur des peaux fortement pigmentées, "en plus ou en moins", gagne à être systématisée en raison de sa fréquence et de sa valeur sémiologique potentielle, compensant dans une cer-

I Revues générales

taine mesure le déficit sémiologique concernant l'érythème.

1. Hypochromies et achromies : un intérêt diagnostique original

La sémiologie de cet état sur peau noire est à la fois plus variée que sur peau claire, et plus informative. Elle gagne à être systématisée : en fonction de la sémiologie (fig. 5) et/ou de la fréquence des différentes étiologies possibles (tableau I).

Il convient déjà de distinguer l'hypochromie, où persiste une pigmentation résiduelle, de l'achromie, totalement décolorée. Les affections achromiantes sont en effet peu nombreuses : vitiligo (fig. 6A), lupus érythémateux chronique (en fait souvent polychrome) ou plus banalement cicatrice (notamment de brûlure). Une variante d'achromie importante à reconnaître est l'achromie mouchetée, qui peut certes se voir au cours d'un vitiligo (pigmentation péripilaire résiduelle) ou de lichénifications

vieilles, mais surtout, d'une façon très caractéristique, presque pathognomonique, lors de la sclérodermie systémique (fig. 6B). Il est à noter qu'il n'y a pas toujours de sclérose sous-jacente à ces zones achromiques.

De même, la valeur sémiologique d'une hypochromie réside dans le fait que cet état ne connaît lui aussi qu'un nombre relativement limité d'étiologies. Comme souvent dans la pratique médicale, on s'appuiera d'abord sur l'argument de

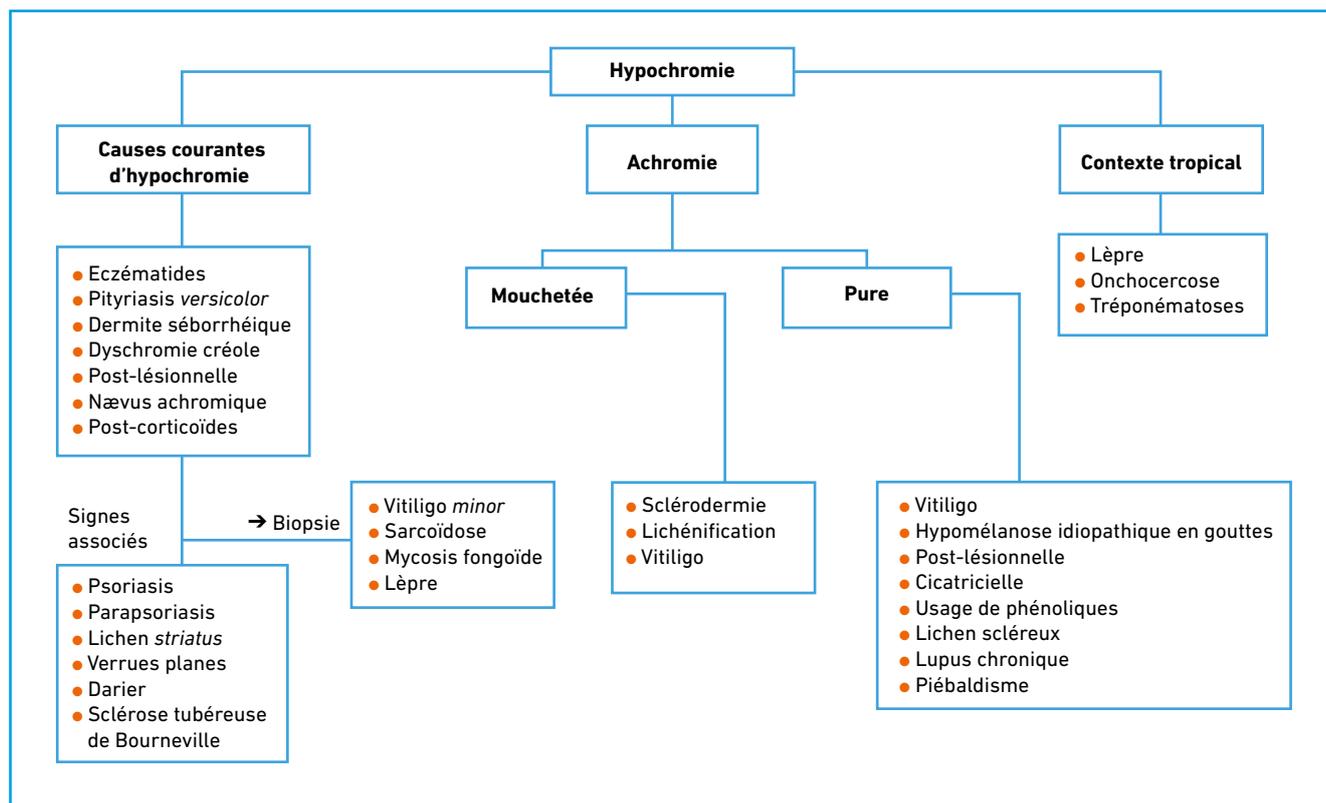


Fig. 5 : Algorithme d'aide au diagnostic étiologique des hypochromies et achromies sur les peaux fortement pigmentées dites "noires" (algorithme développé par le Groupe thématique "peau noire" de la Société Française de Dermatologie).

	Hypochromie non achromiante	Achromie	Achromie mouchetée
Causes fréquentes	Eczématides, dermatite séborrhéique, pityriasis versicolor, psoriasis, nævus achromique, dyschromie créole, hypochromie post-lésionnelle	Vitiligo, achromie post-traumatique, hypomélanose idiopathique en gouttes, lupus érythémateux chronique	Vitiligo, sclérodermie systémique, lichénification chronique
Causes rares	Vitiligo minor, mycosis fongoïde, sarcoidose, lèpre, parapsoriasis en gouttes (pityriasis lichénoïde), lichen striatus	Piébaldisme, application ou manipulation de produits phénoliques, lichen scléreux	Onchocercose

Tableau I : Causes d'hypochromies (primitives et secondaires) sur peau fortement pigmentée.



Fig. 6 : Exemples d'achromie : vitiligo (ici en fait "trichrome") (A) ; achromie mouchetée lors d'une sclérodémie systémique (avec ici une absence de sclérose sous-jacente à l'achromie) (B).



Fig. 7 : Causes courantes d'hypochromie : eczématides (peau sèche, accentuation folliculaire) (A) ; pityriasis versicolor (noter le classique "signe du copeau") (B) ; dermatite séborrhéique chez un nourrisson (atteinte "bipolaire" caractéristique) (C).

fréquence : les causes les plus courantes sont ainsi les eczématides, la dermatite séborrhéique et le pityriasis *versicolor* (fig. 7A, B et C). Dans toutes ces circonstances, l'hypochromie peut persister un certain temps au-delà de la résolution des autres symptômes de la dermatose concernée. Le psoriasis est volontiers hypochromiant, révélant ou débordant l'érythème sous-jacent.

Une hypochromie ne correspondant à aucune des étiologies précédentes doit être soigneusement analysée dans la mesure où elle peut révéler une affection plus sérieuse. C'est dire que, dans notre expérience, le recours à une biopsie sera ici souvent utile. Il pourra s'agir certes d'un simple vitiligo *minor*, mais également d'une sarcoïdose, d'un mycosis fongoïde

hypochromiant voire, chez un sujet originaire d'une zone d'endémie, d'une lèpre.

2. Les hyperchromies : une signification sémiologique globalement pauvre

La pauvreté sémiologique de l'hyperchromie tient beaucoup au fait que, contrairement aux hypochromies, cet état connaît une multitude de circonstances étiologiques. En effet, la plupart des dermatoses peuvent, à un moment ou à un autre, en particulier si elles sont un tant soit peu prolongées, s'accompagner d'hyperchromie : eczéma, dermatophytie, pyodermite, brûlure, simple irritation mécanique, etc., les circonstances étiologiques de cet état apparaissent en pratique innombrables (tableau II) et difficiles à systématiser (fig. 8).

Ces considérations générales connaissent cependant quelques exceptions. Ainsi, l'aspect de l'acné du visage sur peau de teinte intermédiaire est reconnaissable au premier coup d'œil du fait d'une pigmentation maculeuse d'origine inflammatoire marquée (fig. 9A). De même, les hyperchromies "jonctionnelles" (c'est-à-dire secondaires à des lésions de la jonction dermo-épidermique) prennent volontiers une tonalité dense très foncée, assez particulière. Elles sont secondaires à une incontinence pigmentaire par lésion de la couche basale de l'épiderme, la mélanine se trouvant phagocytée par des macrophages dermiques superficiels. Un tel aspect se voit donc surtout au cours des maladies jonctionnelles, qui sont principalement le lichen plan (fig. 9B), le lupus érythémateux et

Revue générale

	Hyperchromie superficielle	Hyperchromie dense
Causes fréquentes	Eczéma, acné, dermite irritative chronique, dermatophytie des plis, toxidermies, prurigo, mélasma, hyperchromie post-lésionnelle, hyperchromie à type de "dermite des parfums", mélanose de friction	Lichen plan, érythème polymorphe, mélasma, ochronose exogène, toxidermies (érythème pigmenté fixe), prurigo
Autres causes possibles	Psoriasis, dermite séborrhéique, toute dermatose persistante	Lupus érythémateux, dermatose cendrée, syphilis, nævus de Hori

Tableau II : Causes d'hyperchromies (primitives et secondaires) sur peau fortement pigmentée dite "noire".

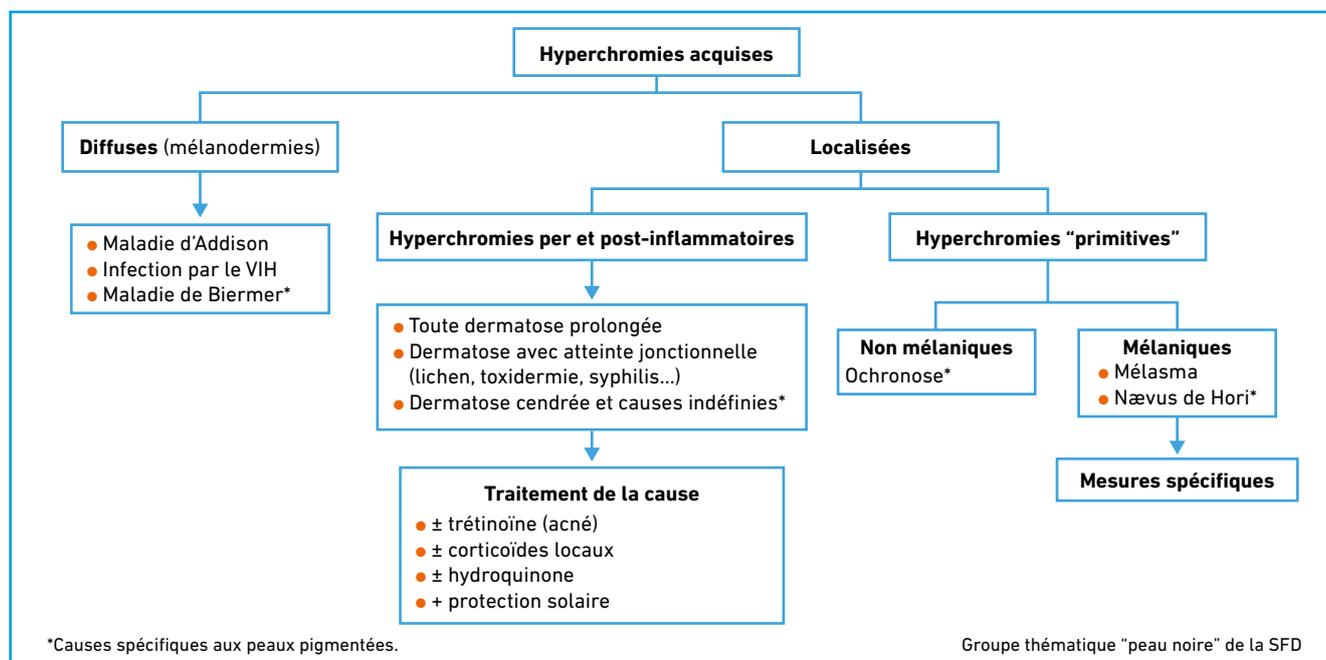


Fig. 8 : Algorithme d'aide au diagnostic et de prise en charge des hyperchromies (non tumorales) sur les peaux fortement pigmentées (algorithme développé par le Groupe thématique "peau noire" de la Société Française de Dermatologie)

les maladies bulleuses jonctionnelles (érythème polymorphe, érythème pigmenté fixe et autres toxidermies).

Bien souvent cependant, une hyperchromie aspécifique aura tendance à obscurcir la présentation des dermatoses : outre la recherche de la lésion élémentaire, le principe général que nous recommandons ici est de s'astreindre à faire abstraction de ce symptôme (ainsi que de son corollaire qu'est l'absence d'érythème), tâche qui peut demander un certain entraînement aux novices mais qui nous semble devenir rapidement assez naturelle. Rappelons l'analogie utile évoquée plus haut avec les photographies développées en noir et blanc.



Fig. 9 : Exemples d'hyperchromies ayant un intérêt diagnostique : acné pigmentogène sur peau de teinte intermédiaire (A) ; lichen plan pigmentogène (persistance de quelques papules évolutives au sein de nappes d'une hyperchromie "jonctionnelle" particulièrement dense) (B).

POINTS FORTS

- Il convient de se familiariser avec certains aspects physiologiques pouvant être couramment rencontrés en cas de peau fortement pigmentée.
- Les érythèmes les plus discrets sont d'appréciation délicate en cas de peau fortement pigmentée, mais les situations où le manque sémiologique s'avère réellement problématique sont peu nombreuses.
- En cas d'hypochromie, la démarche diagnostique peut être systématisée du fait du nombre restreint de dermatoses pouvant être à leur origine.
- Au-delà de leur signification sémiologique, les manifestations dyschromiques génèrent souvent une demande thérapeutique élective.

En conclusion de ce chapitre, nous souhaitons signaler que l'importance de ces dyschromies ne se limite pas à leur valeur sémiologique, car ce sont ces "taches" qui représentent, bien souvent, l'objet principal de la demande des patients.

Autres lésions élémentaires dermatologiques

Par esprit de système nous les mentionnerons brièvement, en signalant surtout qu'elles n'offrent en général aucune particularité d'évaluation : vésicules et bulles (fréquence toutefois des achromies post-bulleuses du fait d'une recolonisation pigmentaire décalée de l'épiderme une fois celui-ci reconstitué), pustules, squames, croûtes, papules,

nodules, atrophie, sclérose, etc. Les autres critères d'analyse (forme, topographie, distribution des lésions...) sont bien sûr totalement inchangés.

Particularités sémiologiques douteuses ou imaginaires

Citons enfin certaines particularités sémiologiques parfois évoquées dans la littérature bien que nous semblant inexacts. Le caractère exagéré de certaines lésions élémentaires, signalé parfois comme pouvant être "caricatural", nous apparaît plutôt le reflet d'un retard au diagnostic lié à certaines circonstances. Des tendances préférentielles à une disposition folliculaire de certaines lésions, ou encore à leur lichénification, ne nous semblent pas non plus flagrantes.

Pour aller plus loin

La dermatologie sur peau fortement pigmentée dite "noire" représente la part la plus emblématique d'une "médecine de la diversité" visant à prendre en considération l'un ou l'autre des paramètres sanitaires liés aux origines et pouvant influencer sur la fréquence, l'expression ou la prise en charge des maladies (facteurs génétiques, environnementaux ou socio-comportementaux). Un diplôme d'université de "médecine de la diversité", visant à améliorer les compétences des médecins dans ce domaine, a été récemment créé. <https://www.sfdermato.org/congres-et-formation/du-diu/du-de-medecine-de-la-diversite.html>

BIBLIOGRAPHIE

1. MAHÉ A. Dermatologie sur peau noire. Doin, Paris, 2000.
2. CHAPEL TA, TAYLOR RM, PINKUS H. Volar melanotic macules. *Int J Dermatol*, 1979;18:222-225.
3. TAN C, LIU Y, MIN ZS *et al*. A clinical analysis of 58 chinese cases of pigmented fungiform papillae of the tongue. *J Eur Acad Derm Venereol*, 2014;28:242-245.
4. MUCHMORE JH, MIZUGUCHI RS, LEE C. Malignant melanoma in american black females: an unusual distribution of primary sites. *J Am Coll Surg*, 1996;183:457-465.
5. GUPTA D, THAPPA DM. Mongolian spots: how important are they? *World J Clin Cases*, 2013;1:230-232.
6. GRANT BP, BEARD JS, DE CASTRO F *et al*. Extensive mongolian spots in an infant with Hurler syndrome. *Arch Dermatol*, 1998;134:108-109.

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

I Peau et médecine légale

Hyperpigmentation post-inflammatoire à la suite d'actes esthétiques

→ S. KORNFIELD-LECANU

Service de Dermatologie,
Institut Arthur Vernes, PARIS.

■ Cas clinique

Une patiente de phototype IV a présenté dans les suites immédiates d'un peeling au TCA (acide trichloracétique) à 20 % une réaction inflammatoire importante avec œdème inflammatoire du front, des pommettes, des mâchoires et du menton.

Afin de prévenir l'hyperpigmentation post-inflammatoire (HPPI), la dermatologue a prescrit à cette patiente le trio de Kligman (association hydroquinone, corticoïde et rétinoïde) ainsi qu'une photoprotection 50 même si l'incident a eu lieu en hiver.

Au fil des différentes consultations, les lésions centro-faciales à la fois inflammatoires et pigmentaires se sont estompées.

■ Grievs et doléances de la patiente

1. Grievs

Il n'est pas fait de reproche pour l'indication du peeling puisque l'indication était de "lisser" la peau, de redonner un coup d'éclat et d'atténuer les cicatrices anciennes d'acné avec un peeling moyen.

Selon la patiente, la dermatologue n'avait pas prévenu des risques tels que l'HPPI. De fait, la patiente reproche à la dermatologue un défaut d'information. Elle lui reproche également son manque d'empathie à son égard.

2. Doléances

Outre les séquelles cutanées (discrètes) et les souffrances endurées, la patiente se plaignait de multiples symptômes : atteinte oculaire post-peeling, atteinte neurologique avec asymétrie faciale et atteinte à sa vie conjugale.

■ Discussion médico-légale

Il existait un très discret œdème de la joue droite (pouvant contribuer à ce que la patiente trouve une asymétrie de son visage) et une discrète trace pigmentaire en médio-frontal.

Les lésions cutanées constatées étaient en rapport direct et certain avec le peeling effectué.

Avant consolidation, les postes de préjudices étaient limités aux souffrances endurées et au préjudice esthétique temporaire.

Après consolidation le jour de l'accident, un faible préjudice esthétique permanent était noté et dans les dépenses de santé futures un an de crème solaire indice 50 était nécessaire.

>>> En esthétique, l'obligation d'information est renforcée

L'information est avant tout orale. La Société française de dermatologie a élaboré des fiches d'information et de consentement éclairé en médecine esthétique que les dermatologues peuvent remettre à leurs patients en complément.

Bien noter dans le dossier médical qu'il y a eu une discussion orale avec le patient est tout aussi recommandé car c'est au dermatologue d'apporter la preuve que l'information a été donnée.

Un délai de réflexion d'au moins 15 jours est nécessaire avant de réaliser un acte en esthétique et il ne faut surtout pas céder à un patient qui est de passage, comme c'était souvent le cas avant la pandémie.

Un devis doit être remis au patient si la somme dépasse 300 €.

L'HPPI est une complication possible chez les phototypes foncés post-laser ou peeling. Il faut en informer les patients avant le geste même si l'issue est en général favorable avec le temps. Si l'HPPI survient malgré tout, il faut rassurer le patient et insister sur la photoprotection 50 quotidienne.

Un trio de Kligman, comme l'a prescrit la dermatologue, permet d'accélérer le processus physiologique et la régression de l'hyperpigmentation.

POUR EN SAVOIR PLUS

- BEYLOT C, RAIMBAULT-GÉRARD C. Les hyperpigmentations post-inflammatoires succédant à des actes esthétiques. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:S33-S41.
- Arrêté du 17 octobre 1996 relatif à la publicité des prix des actes médicaux et chirurgicaux à visée esthétique.

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

Micronutrition et médecine fonctionnelle

La dopamine, c'est "l'envie d'avoir envie" !



S. BÉCHAUX
Dermatologue, THONON-LES-BAINS.

En cette période de pandémie de SARS-CoV-2, nos patients sont stressés, fatigués, déprimés et démotivés : ils présentent des poussées plus importantes de leurs dermatoses (acné, rosacée, psoriasis, eczéma, allergies...).

Par ailleurs, les dermatoses causent anxiété, troubles de l'humeur et dépression : des changements de niveaux de dopamine dans la peau en seraient responsables [1]. Les liens entre l'intestin, le cerveau et la peau sont établis depuis longtemps à travers l'axe intestin-cerveau-peau.

Qui ne s'est pas réveillé un jour avec une fatigue matinale, un manque de motivation, de vitalité, avec des difficultés de concentration et de mémoire ? Il s'agit peut-être d'un déficit fonctionnel en dopamine aggravé par le stress. Comprendre les mécanismes physiopathologiques et biochimiques à l'origine de cette carence est un prérequis

indispensable pour une meilleure prise en charge globale et intégrative de ces patients.

Dopamine : rôles et mécanismes

1. Rappels biochimiques de la dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur (NT) qui fait partie des catécholamines, au même titre que ses dérivés : la noradrénaline et l'adrénaline. Les précurseurs, nécessaires à leur synthèse, sont des acides aminés (AA) apportés par l'alimentation (phénylalanine et tyrosine). Ce sont des monoamines, NT excitateurs les plus importants.

D'autres NT sont représentés par les indolamines, à savoir la sérotonine et la mélatonine, dont le précurseur est un autre AA : le tryptophane. C'est l'équilibre entre la sérotonine et la dopamine qui permet la stabilité de l'humeur, la capacité à l'initiative, l'absence d'addiction, un sommeil réparateur et un apprentissage continu.

La synthèse des catécholamines a lieu à la fois dans le cerveau et les surrénales. La dopamine active des récepteurs postsynaptiques dopaminergiques dont on décrit 5 familles (D1 à D5).

L'AA essentiel, la phénylalanine, se transforme en tyrosine sous l'action de la phénylalanine hydroxylase qui est fer-dépendante (**fig. 1**). Ensuite, la tyrosine, AA conditionnellement essentiel, se transforme en L-dopa sous l'action de la tyrosine hydroxylase puis en dopamine par la dopa-carboxylase.

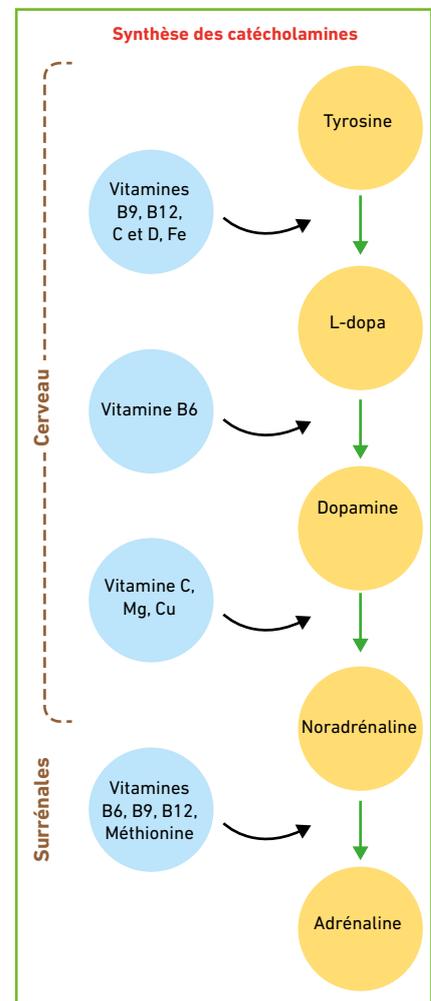


Fig. 1 : Synthèse des catécholamines et cofacteurs (source : pensersanté.fr).

Pour mémoire, la tyrosine intervient dans 4 grandes voies métaboliques : la synthèse des catécholamines, des hormones thyroïdiennes, de la mélanine et dans la transmission du signal biologique par les récepteurs transmembranaires à tyrosine-kinase (TK) comme, par exemple, le récepteur à TK de l'insuline.

Micronutrition et médecine fonctionnelle

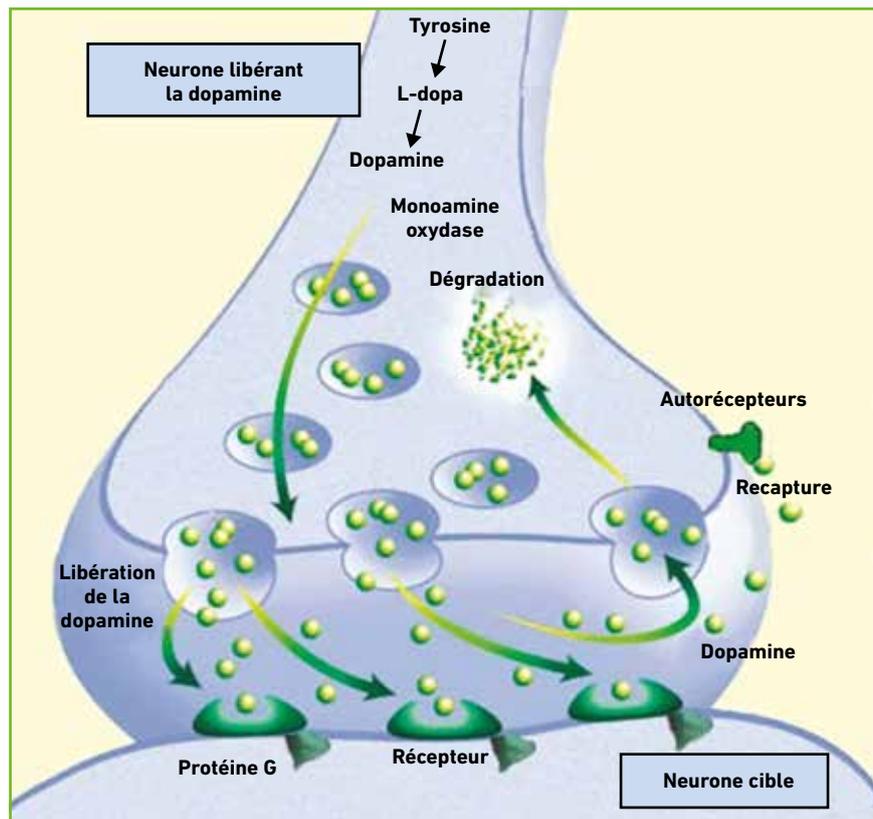


Fig. 2 : Neurone dopaminergique (source : cerveau à tous les niveaux.fr).

2. Synthèse d'un neurotransmetteur

Différentes étapes sont nécessaires (fig. 2) :

- les précurseurs et les cofacteurs sont apportés par l'alimentation ;
- passage de la barrière intestinale et de la barrière hémato-encéphalique ;
- synthèse des neurotransmetteurs avec les enzymes et les cofacteurs ;
- stockage vésiculaire des NT dans le neurone ;
- libération des NT et rôle des récepteurs membranaires ;
- catabolisme des neurotransmetteurs par leur recapture et par les enzymes catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et monoamine oxydase (MAO).

3. Rôles de la dopamine

La dopamine est le démarreur du matin, elle contribue à la motivation : c'est la puissance du cerveau. Elle permet la

recherche et la conception de projets, le démarrage de l'action et l'exploration de la nouveauté. Elle est utile à une activité mentale coordonnée, imaginative et créative. Elle sert à la fluidité et à la coordination des mouvements. Elle augmente la concentration et l'attention. Elle est impliquée dans les phénomènes de dépendance et d'addiction. Devant des troubles de l'humeur persistants, il faudra évoquer sa carence.

4. Peau et dopamine

Il y a une très forte relation entre la dopamine et la peau. La dopamine atteint la peau *via* les terminaisons nerveuses mais, en plus, les kératinocytes de l'épiderme ont la capacité de synthétiser de la dopamine à partir de la tyrosine [1]. Les récepteurs dopaminergiques D1 sont présents dans la peau. La dopamine améliore l'angiogénèse et la cicatrisation à travers son action sur les récepteurs D1.

Signes cliniques évocateurs

1. Déficit en dopamine

Ceux-ci sont dépistés par les réponses à des questionnaires de symptômes du profil dopaminergique qui permettent un gain de temps et une écoute plus attentive du patient [2]. Ces troubles fonctionnels listés sont associés à un déficit. Ce questionnaire est à remettre au patient qui le remplit lui-même : il permet une évaluation objective de ce qu'il ressent. En cas de déficit en dopamine, le patient a des difficultés à se lever le matin avec une fatigue matinale très évocatrice. La motivation est absente avec diminution des initiatives, des projets, des envies ("l'envie d'avoir envie"). Il a des difficultés à démarrer la journée, à entamer une action, à prendre une décision. Il est indifférent, replié sur lui-même, avec une tendance à la conformité et à l'effacement. Il est triste avec une asthénie psychique et montre une tendance à la dépression et la dépendance. En effet, il a besoin de stimulants : café, thé, nourriture.

Le sommeil n'est pas réparateur, il est agité avec des réveils nocturnes. Le patient se réveille avec une impression de ne pas avoir dormi. À cela s'ajoute parfois le syndrome des jambes sans repos. Il existe un ralentissement psychique avec une diminution de l'attention, de la concentration et de la mémorisation, les pensées sont confuses. Dans la maladie de Parkinson, il y a une destruction des récepteurs synaptiques dopaminergiques qui contrôlent les mouvements du corps, d'où les tremblements.

2. Excès de dopamine

À l'inverse, en cas d'excès, le patient présente un comportement dispersé avec un manque de cohésion et de clarté, une tendance à débiter plusieurs actions simultanément sans les mener à bien. Il est agressif, excessif, et peut souffrir d'addictions, avec un sentiment de dévalorisation, de culpabilité, une impression

d'accablement, d'absence d'espoir, une tristesse intense, une agitation. Enfin, une tension physique et psychique avec une logorrhée est possible.

Origines d'un déficit en dopamine

Les causes d'un déficit sont nombreuses et parfois associées. Dans certaines situations, la tyrosine peut être déviée au profit d'autres voies métaboliques : on parle alors de déficit fonctionnel.

1. Catabolisme accéléré dans la fente synaptique

La COMT élimine la dopamine et la noradrénaline dans la fente synaptique. La MAO-B retire la dopamine de la fente synaptique soit pour une recapture dans le neurone présynaptique, soit pour une destruction.

2. Déficit en précurseur : la tyrosine

>>> Pour le passage de la barrière intestinale, il n'existe qu'un seul récepteur pour les différents AA (tyrosine et tryptophane) qui sont en compétition. S'il y a prépondérance de l'un par rapport à l'autre, ce sera au détriment de l'autre. Il faudra donc varier le plus possible les apports en protéines animales et végétales.

>>> Pour le passage de la barrière hémato-encéphalique, il y a sur le plan physiologique, une compétition entre la tyrosine et le tryptophane en faveur de la tyrosine mais aussi avec d'autres AA neutres. Mais un repas riche en glucides le matin va détourner la tyrosine du cerveau vers les tissus périphériques.

>>> En cas de stress, le cortisol augmenté mobilise les ressources énergétiques pour la fuite ou la lutte : il active la tyrosine-amino-transférase hépatique qui dévie la tyrosine vers le cycle de Krebs [3-4]. La tyrosine sera moins disponible pour la synthèse de dopamine qui est très

diminuée dans la phase d'épuisement. Il s'ensuit un cercle vicieux du stress car la baisse des NT diminue la capacité de gestion du stress qui lui-même augmente. Par ailleurs, le stress inhibe le circuit de la récompense car il faut privilégier la survie [2].

3. Déficit de synthèse

>>> Par absence de cofacteurs (fig. 1-3)

La synthèse de la dopamine nécessite de nombreux cofacteurs. Il faut en effet un statut optimal en fer, cuivre, zinc, magnésium (Mg), en vitamines B et C. Dans le cas d'un stress chronique mal géré, le cortisol favorise une fuite urinaire du Mg, ce qui augmente la vulnérabilité au stress : c'est le cercle vicieux du stress. Ce Mg est nécessaire au stockage vésiculaire des NT dans les neurones. La conduction électrique fait intervenir des pompes Na^+/K^+ ATPase magnésium-dépendantes. Par ailleurs, la libération des NT est liée à une bonne fluidité membranaire grâce à une bicouche phospholipidique riche en oméga-3 et à des antioxydants qui jouent un rôle sur l'expression des récepteurs post-synaptiques.

>>> Par excès de cortisol cérébral, lors d'un stress chronique ou répété, il se produira une neuro-inflammation ayant pour conséquence une altération de la structure des neurones avec une diminution du taux de BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) entraînant une diminution des synapses et de la neurogénèse, et par conséquent une diminution des NT.

4. Autres situations de détournement de la tyrosine

>>> En cas d'achlorhydrie de l'estomac, le pH n'étant pas assez acide, les protéines sont mal dégradées en peptides et en AA (elles sont mal digérées), ce qui favorise une dysbiose de putréfaction (bacilles gram-) avec des gaz malodorants. La biodisponibilité de la phénylalanine et de la tyrosine s'en trouve alors

diminuée au profit de ces bactéries dysbiotiques.

>>> En cas d'inflammation systémique de bas grade (surpoids, obésité, diabète, pathologies inflammatoires chroniques, fibromyalgie, douleurs chroniques), les cytokines inflammatoires interfèrent sur le transport des précurseurs et sur les récepteurs des neurones.

>>> En cas d'hyperinsulinisme, l'insuline, hormone anabolisante, dévie la tyrosine vers les muscles pour augmenter la synthèse protéique.

C'est ainsi que la tyrosine deviendra conditionnellement essentielle.

Biologie nutritionnelle et fonctionnelle du cerveau

De nouveaux bilans biologiques permettent d'évaluer les différents axes des NT.

1. Le bilan du système nerveux central

Le bilan du système nerveux central évalue le taux des NT, de leurs cofacteurs et de leurs métabolites [5]. Les résultats, sous forme de diagrammes, en une seule page, permettent d'avoir une vue d'ensemble des carences et des mécanismes biochimiques responsables des signes fonctionnels retrouvés à l'interrogatoire.

La **figure 3** illustre le cas d'un patient particulièrement carencé en oméga-3 (**rectangles verts**). Cette carence est associée à des déficits en fer, zinc, sélénium et Mg érythrocytaire, vitamines B9 et B12 provoquant une hyperhomocystéinémie.

>>> De nombreux cofacteurs sont nécessaires à la biosynthèse des neurotransmetteurs

● Profil des acides gras érythrocytaires

Il dépiste une carence en acide gras (AG) oméga-3 (ω -3) très fréquente. Le cerveau

Micronutrition et médecine fonctionnelle

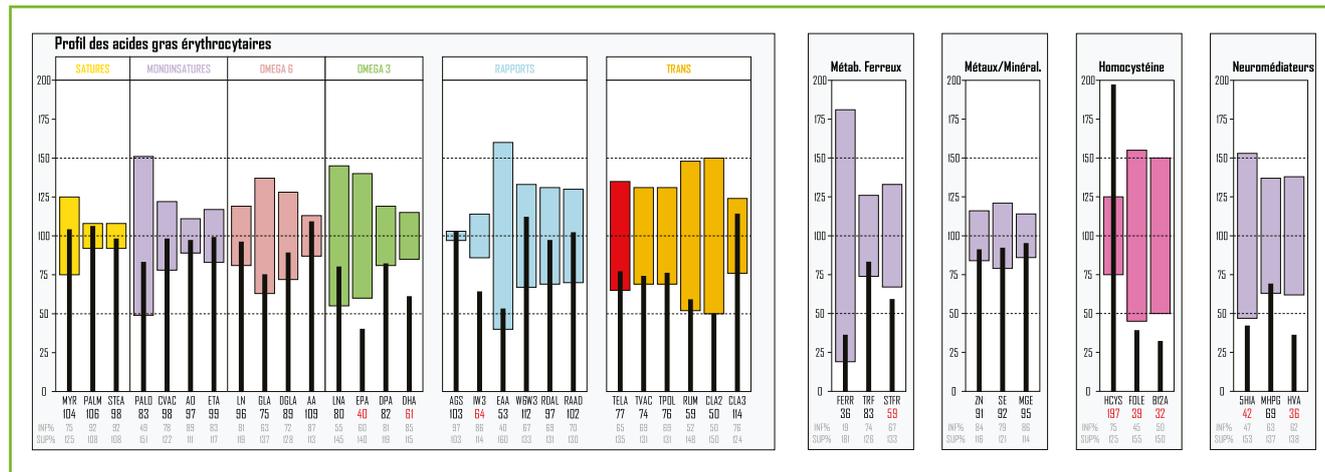


Fig. 3 : Bilan d'investigation préventive du système nerveux central (laboratoire LIMS-MBnext).

est composé à 60 % d'AG, majoritairement des oméga-3, et en particulier de l'acide docosahexaénoïque (DHA). Sa concentration maximale joue un rôle fondamental dans la fluidité membranaire, dans la plasticité neuronale et la régénération neuronale, et dans la transmission du signal nerveux au niveau de la synapse. Par ailleurs, les oméga-3 sont neuroprotecteurs et modulateurs de l'inflammation car ils sont les précurseurs de prostaglandines anti-inflammatoires, de résolvines (médiators de la résolution de l'inflammation) et de neuroprotectines.

● **Le statut martial**

Le fer est le premier micronutriment du cerveau en tant que cofacteur des synthèses et il est nécessaire aux mitochondries neuronales. Or, la carence martiale est très fréquente chez les femmes (à cause de leurs règles). Par ailleurs, les régimes vegan et végétalien accentuent cette carence, car le fer hémérique contenu dans les protéines végétales est moins biodisponible que celui contenu dans les protéines animales.

● **L'homocystéine**

Sa valeur santé doit être de 7 mmol/L. Le stress l'augmente et son élévation est neurotoxique. Elle traduit un cycle

de méthylation altéré par carence en vitamine B9 ou B12 ou par non-fonctionnalité de l'enzyme méthyl-tétrahydrofolate-réductase (MTHFR) dû à un polymorphisme génétique (20 % des Caucasiens). La dégradation des NT avec la COMT est une étape de la méthylation qui nécessite un statut optimal en vitamines B9, B6, B12 et B2.

● **Le zinc, le sélénium et le Mg érythrocytaire**

Ces oligoéléments sont évalués.

● **Les métabolites urinaires des neuromédiateurs**

Ils explorent, entre autres, l'axe dopaminergique avec son catabolite l'acide homovanillique (HVA). Sa diminution traduit un axe dopaminergique diminué.

2. Le bilan neuro+ (fig. 4)

Ce bilan des neuromédiateurs et de leurs métabolites permet d'avoir une vue d'ensemble des différents axes dopaminergique, noradrénergique, adrénergique,

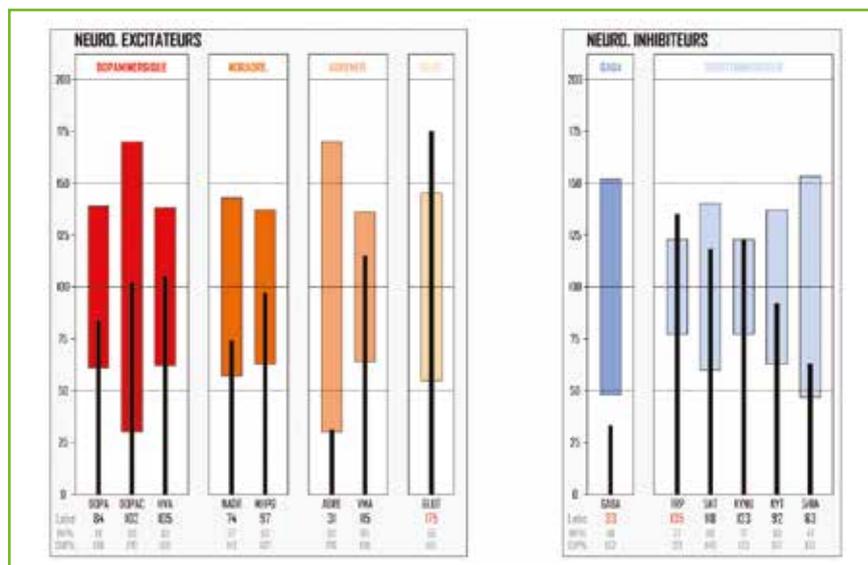


Fig. 4 : Bilan neuro+ (laboratoire LIMS-MBnext).

glutamate, GABA et sérotoninergique. Il est à proposer aux patients anxieux, fatigués, stressés, déprimés, en burn out, ou à ceux qui présentent des troubles comportementaux [6]. Dans cet exemple, la légère carence en dopamine est due à une consommation insuffisante de protéines animales (pas de tyrosine).

3. Les métabolites organiques urinaires (MOU) (fig. 5)

Le microbiote intestinal dysbiotique est à l'origine d'une carence des précurseurs des NT.

Les MOU, dénommés aussi *Dysbiose mycose index* [7], constituent le bilan de première intention devant une dysbiose intestinale avec des troubles du transit (alternance diarrhée/constipation, douleurs abdominales, flatulences

avec des gaz nombreux nauséabonds ou non, fatigue, attirance alimentaire pour le sucré).

Les bactéries intestinales en excès émettent des métabolites ayant un cycle entéro-hépto-urinaire. Les recherches permettent d'évaluer l'équilibre entre les différentes catégories: ils révèlent la présence d'une candidose digestive, d'une flore de fermentation et/ou d'une flore de putréfaction.

En cas de candidose, le *Candida albicans* tapisse la muqueuse intestinale en prenant la place des lactobacilles. Il transforme les sucres en alcool avec formation d'acétaldéhyde qui interagit avec la dopamine (dépression, anxiété, peurs, irritabilité, humeur changeante, troubles de la mémoire, manque de concentration).

Si le D-arabinitol est élevé, l'une des conséquences sera une diminution des acides aminés précurseurs (phénylalanine, tyrosine et tryptophane).

D'autres métabolites sont des dérivés du métabolisme de la flore intestinale protéolytique phénylalanine-dépendante (*Clostridium*) ou tyrosine-dépendante (*E. coli*). Par exemple, un taux élevé de 2-OH-phénylpropionate, dérivé du métabolisme de la flore protéolytique tyrosine-dépendante, aura un impact négatif sur la fonctionnalité de la dopamine: en effet, il inhibe la dopa-décarboxylase dont la conséquence sera une augmentation de la L-dopa et une diminution de la dopamine (fig. 1). De même, une élévation du benzoate, obtenu par désamination de la phénylalanine, diminuera la disponibilité de la tyrosine.

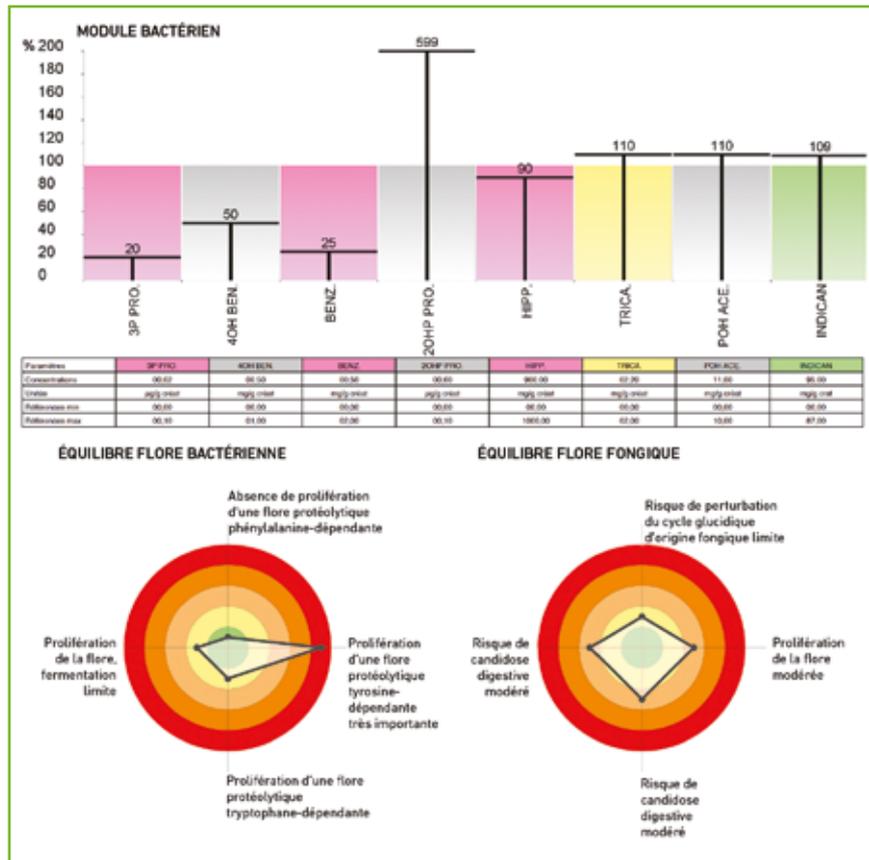


Fig. 5: Module bactérien d'un MOU. Mise en évidence d'une flore protéolytique tyrosine dépendante (laboratoire Bioaverin, Metz).

En pratique: comment augmenter sa dopamine ?

Comme vous pouvez le constater, cette carence est multifactorielle. L'histoire clinique du patient, ses symptômes et les bilans biologiques spécifiques permettront d'établir des axes de traitement personnalisés avec une prise en charge globale qui sera plus efficace.

1. Augmenter les apports en précurseurs: la tyrosine

>>> Dans l'alimentation

Il convient de privilégier les protéines animales (1 g/kg de poids/jour) en suivant les rythmes biologiques de synthèse des NT: c'est la chrononutrition. La dopamine est synthétisée le matin à 8 h (c'est le "démarreur" de la journée, il faut donc lui apporter les précurseurs et les cofacteurs dès le petit déjeuner [PDJ]).

Le PDJ santé évitera donc les sucres à IG élevé (pain blanc, céréales, miel, confiture, jus de fruit) car ils limitent l'assimilation de la tyrosine, mais un fruit entier avec la pulpe est possible (kiwi). Il com-

■ Micronutrition et médecine fonctionnelle

portera des protéines telles que des œufs d'un producteur local bio ou de la filière oméga-3 Bleu-Blanc-Cœur, du jambon cru nature, des blancs de volaille, des petits poissons gras (anchois, sardine, saumon), du fromage à pâte dure (parmesan, comté) et des bonnes graisses (houmous, avocat, purée d'amandes, graines de chia). Il faut s'inspirer des PDJ des pays nordiques ou asiatiques [8-9].

>>> La supplémentation en tyrosine est envisagée en cas de déficit profond (alimentation déséquilibrée, régime végétalien) : 1 à 2 g le matin à jeun pendant 1 mois, pas plus. Elle est contre-indiquée en cas d'hyperthyroïdie.

2. L'apport en magnésium est indispensable

On ne le stocke pas, il faut donc en prendre matin et soir au cours du repas (AJR : 400 mg/j).

3. Traiter l'axe intestin-cerveau

En cas d'hyperperméabilité intestinale, on optera pour la glutamine (3 g/j) et les cofacteurs de la cicatrisation (zinc, polyphénols [curcuma] et vitamine D). En cas de dysbiose, on privilégiera les pré- et probiotiques ayant un profil anti-inflammatoire [2].

4. Diminuer le catabolisme des NT

La COMT est inhibée par une plante adaptogène : la rhodiole [8]. La MAO-B est inhibée par le *mucuna pruriens* et la rhodiole.

5. Optimiser la méthylation

Il convient d'optimiser la méthylation par un apport de vitamines B6, B9, B12, choline et bétaïne.

6. Augmenter les AG oméga-3

Dans l'alimentation : les huiles oméga-3 (2 à 3 cuillères à soupe par jour d'un mélange d'huile colza-olive ou colza-noix) et les poissons gras 3 fois/semaine (anchois, sardines, maquereaux, saumon).

En supplémentation : oméga-3 EPA/DHA : 200 à 600 mg/j.

7. Soutenir les mitochondries et limiter le stress oxydatif

Il existe des compléments alimentaires qui comportent tous les nutriments nécessaires pour optimiser les mitochondries neuronales.

8. Apporter les cofacteurs

En cas de besoin, on veillera aux apports en fer, zinc, cuivre et vitamine D.

9. Conseils d'hygiène de vie

Il est important de reprendre le sport, qui permet une libération de dopamine après 20 minutes d'exercice. De même, il est indispensable d'avoir un sommeil de bonne qualité. Pratiquer la relaxation, la méditation, la cohérence cardiaque et écouter de la musique sont également bénéfiques.

■ Conclusion

Faire un diagnostic de carence en dopamine devant des signes cliniques évocateurs est une chose, l'évaluer sur le plan biologique en est une autre. Mais conseiller une alimentation riche en tyrosine ne suffira pas car la compréhension des nombreux mécanismes à l'origine de cette carence nécessite une approche

plus globale et intégrative de la médecine. Puisse cet article vous apporter un éclairage dans les différents mécanismes afin d'optimiser la prise en charge de vos patients stressés, fatigués et démotivés.

BIBLIOGRAPHIE

1. SREEDEVI K. Dopamine dynamics in dermatology and behaviour Science. *J Addict Sci*, 2020;6:34-36.
2. RICHÉ D. Comment le microbiote gouverne notre cerveau. Le cerveau, un deuxième intestin. *De Boeck Supérieur*, 2021.
3. RICHÉ D. Micronutrition, santé et performance. *De Boeck Supérieur*, 2008.
4. RICHÉ D. Épinutrition du sportif. *De Boeck Supérieur*, 2017.
5. <https://lims-mbnnext.be>. Biologie préventive. Fiche BIP Système nerveux central.
6. <https://lims-mbnnext.be>. Biologie préventive. Fiche BIP Neuro +
7. <https://lims-mbnnext.be>. Biologie préventive. Fiche Dysbiose Mycose Index.
8. <https://www.iedm.asso.fr> (Institut européen de diététique et micronutrition). La fonction cerveau. E-learning : 4 vidéos.
9. <https://www.iedm.asso.fr> (Institut européen de diététique et micronutrition). Échos de la micronutrition n°63. L'assiette anti-stress.

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

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Psoriasis et rhumatisme psoriasique : vers de nouvelles perspectives de prise en charge ?

P.-A. BÉCHEREL

Unité de Dermatologie et Immunologie clinique, Hôpital Privé d'Antony ;
Directeur scientifique de l'OMCCI
(Observatoire des maladies cutanées chroniques inflammatoires).

L'arrivée des anti-IL23 dans le traitement des psoriasis modérés à sévères constitue à la fois un saut conceptuel (prise en charge en ciblant une cytokine très précoce dans la pathogénèse) et une avancée thérapeutique avec des molécules très efficaces, dont l'effet se maintient sur le long terme avec une excellente tolérance. Ce symposium organisé par les Laboratoires Ammirall a fait le point sur les nouvelles perspectives offertes par les anti-IL23 tant dans le psoriasis que dans le rhumatisme psoriasique (RPso).

Vers de nouveaux objectifs thérapeutiques : et si le patient était au cœur des débats ?

D'après la communication du Dr J. Jegou (Service de Dermatologie, CH de Châlons-en-Champagne).

Les sentiments de stigmatisation, la honte et le fardeau mental du psoriasis impactent toujours très négativement le quotidien de nombreux patients malgré l'extension de l'arsenal thérapeutique. Ce constat traduit encore une fois les distorsions pouvant exister entre le ressenti du dermatologue (qui s'appuie sur des données objectives comme la réduction du PASI) et le vécu du patient qui apprécie souvent de manière bien différente le retentissement de ses lésions persistantes, la DLQI se révélant d'ailleurs

volontiers insuffisante pour traduire précisément le ressenti du malade.

L'écoute attentive du praticien sera donc la clé pour comprendre les réelles attentes de son patient (ne plus se gratter, retrouver des ongles "normaux", retourner travailler, ne plus desquamer, etc.) et choisir ensemble la meilleure orientation thérapeutique possible.

En recherche aussi bien que dans notre pratique clinique, les mesures du "bien-être" devraient être évaluées conjointement avec nos patients psoriasiques pour mieux déterminer le fardeau mental de la maladie, en particulier dans certaines conditions (femmes en âge de procréer par exemple) [1]. Le questionnaire WHO-5, rapide, facile à utiliser, peu chronophage (5 questions seulement) pourrait être une solution intéressante.

Dans une approche holistique des soins, le bien-être pourrait même apparaître comme un "objectif thérapeutique" à part entière (étude POSITIVE de vraie vie qui débute actuellement).

La voie de l'IL23 : nouvel espoir dans le rhumatisme psoriasique ? Quelques facettes méconnues pour une stratégie optimisée

D'après la communication du Pr J. Sibia (Service de Rhumatologie, Hospices Civils de Strasbourg).

Le RPso est une maladie sévère dans 20 % des cas avec :

- à 2 ans : 47 % des patients ont au moins une érosion ;
- à 10 ans : plus de 50 % ont au moins 5 articulations déformées ;
- une augmentation de la mortalité ;
- un handicap fonctionnel important ;
- une véritable altération de la qualité de vie ;
- un fardeau psychosocial important, souvent méconnu et mal exploré [2].

Les grandes lignes de la physiopathologie du RPso ont été rappelées avec l'importance des lymphocytes T sensibles à l'IL23 (IL23R+), présents à l'interface de l'enthèse, entre le tendon et l'os (enthèses axiales et périphériques) et non dans le tendon lui-même. Les cellules des enthèses répondent à l'IL23 en surexprimant l'expression d'IL17A, d'IL22 et de la BMP7. Dans la spondyloarthrite, des taux sériques élevés d'IL17 sont associés à la présence d'enthésites [3].

Le rôle de l'IL23 apparaît aux stades très précoces de la maladie, là même où débute vraisemblablement le RPso et un traitement ciblant cette interleukine devrait donc permettre d'espérer un bénéfice. Les résultats d'un essai de phase II, multicentrique, randomisé en double aveugle, évaluant le tildrakizumab ont été présentés au cours de ce symposium [4] : 71,4 à 79,5 % des patients traités par tildrakizumab ont une réponse ACR 20 à la semaine 24, avec un maintien jusqu'à 52 semaines (fig. 1). Plus spectaculaire encore, 16,7 à 28,2 % des patients traités par tildrakizumab présentaient une réponse ACR 70 à la semaine 24, avec des taux de réponse en augmentation jusqu'à la semaine 52. La tolérance

Revue générale

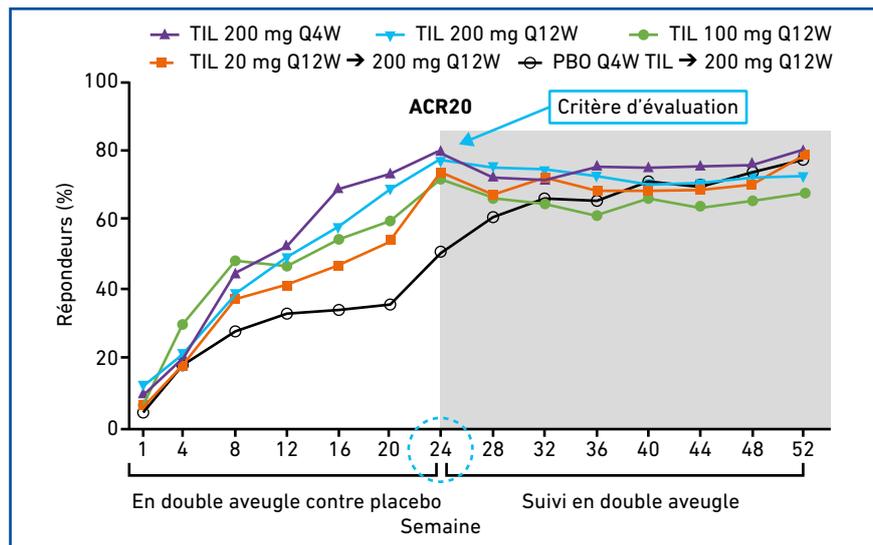


Fig. 1 : Taux de réponse ACR20.

était excellente, sans nouveaux signaux de sécurité détectés, similaire à celle observée au cours du psoriasis cutané. Des résultats comparables ont été retrouvés avec les deux autres anti-IL23 disponibles : le guselkumab et le risankizumab.

Qu'en est-il de ces résultats en cas de syndrome métabolique associé ? La question est légitime puisque la prévalence du syndrome métabolique varie de 40 à 60 % chez les patients atteints de RPso, et elle est associée à une moins bonne efficacité des traitements. Une analyse *post hoc* rapporte une efficacité du tildrakizumab discrètement plus importante chez les patients sans syndrome métabolique. L'innocuité du tildrakizumab est comparable avec ou sans syndrome métabolique : il s'agit d'une information rassurante quant à l'utilisation d'une biothérapie malgré des facteurs de risque cardiovasculaire.

Anti-IL23 et contrôle du psoriasis au long cours : une réalité en 2022 ?

D'après la communication du Dr Pierre-André Becherel (Unité de Dermatologie et Immunologie clinique, Hôpital Privé d'Antony).

Nous disposons maintenant de données à long terme pour les 3 acteurs de

la classe : guselkumab, risankizumab et tildrakizumab, le plus récent. Pour le tildrakizumab par exemple, les études de phase III reSURFACE 1 et 2 montrent un maintien presque complet des résultats à 5 ans (244 semaines) pour des doses de 100 ou 200 mg (fig. 2) [5]. Au total, 80,2 % des patients du groupe TIL 100 mg et 87,2 % des patients du groupe TIL 200 mg ont maintenu un PASI inférieur à 3 dans au moins 80 % des visites de suivi jusqu'à la semaine 244.

L'autre tendance lourde actuelle, réclamée par les tutelles, est de disposer d'études en vraie vie venant corroborer avec des malades, cette fois non sélectionnés (présence de comorbidités, polymédication, âge, antécédents de

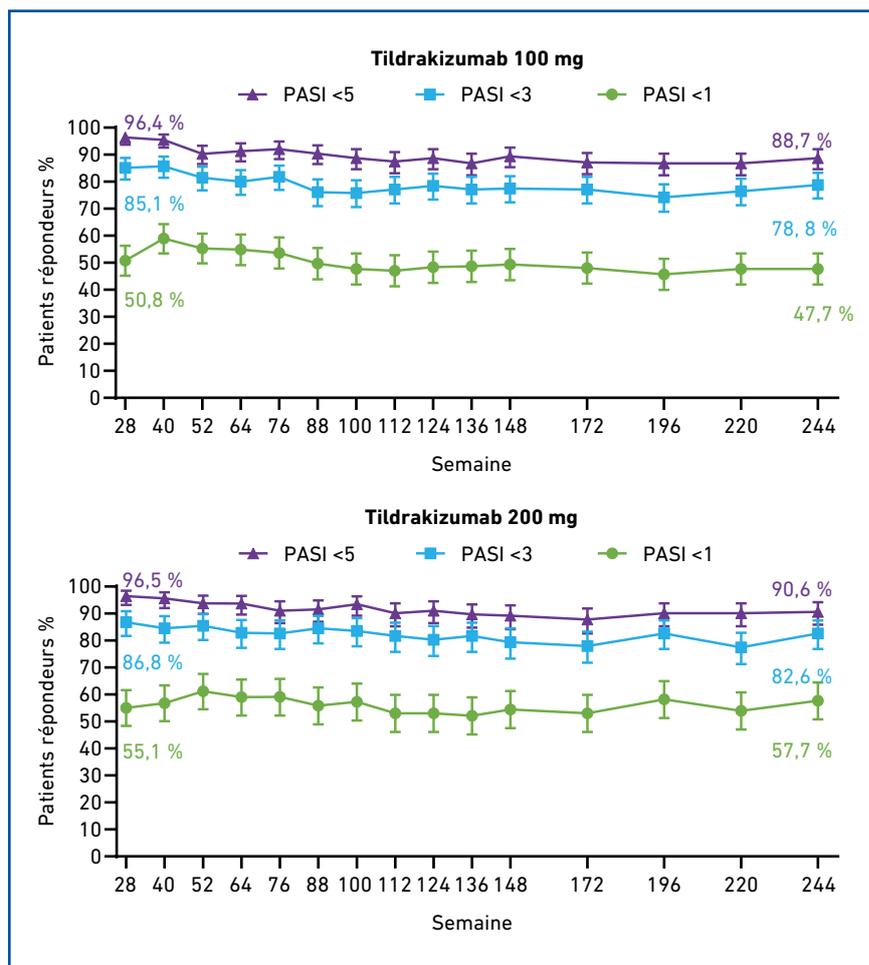


Fig. 2 : Évolution des scores PASI absolu jusqu'à 244 semaines (100 mg étant la dose retenue dans l'AMM).

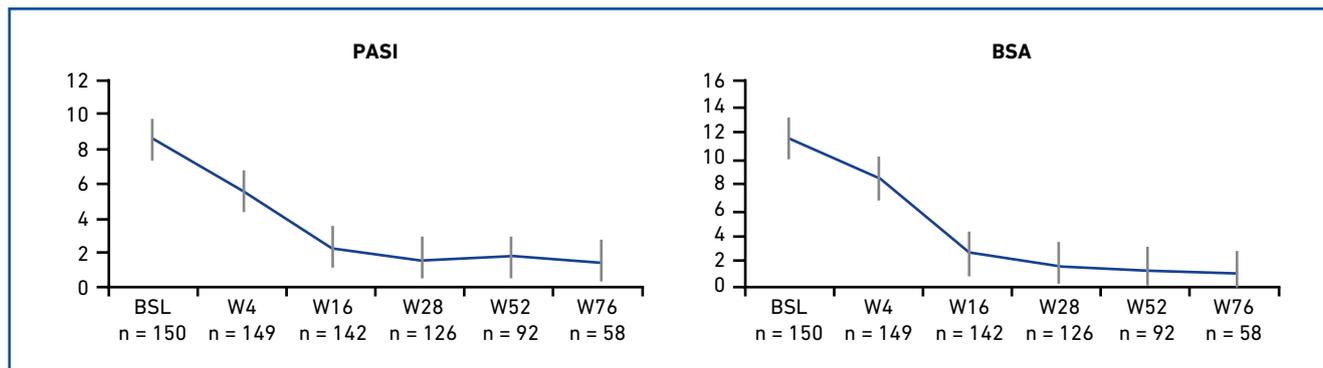


Fig. 3 : Évolution des scores PASI, de la surface corporelle atteinte jusqu'à 76 semaines (analyse intermédiaire).

cancer, etc.), les données des études randomisées. Toujours en prenant l'exemple du tildrakizumab, une telle confirmation existe avec une étude prolongée de vraie vie sur 76 semaines qui confirme totalement cet excellent maintien à long terme (fig. 3) [6].

Quelles leçons en tirer? Que ce soit dans les études d'extension ou en vraie vie, le maintien des 3 anti-IL23 disponibles est excellent, avec un recul jusqu'à 5 ans (tildrakizumab et guselkumab) désormais. Cela les positionne très différemment des anti-TNF, sans doute à cause de l'immunogénicité de ces derniers qui empêche un maintien aussi prolongé. Pour les anti-IL17, la comparaison est plus difficile. L'efficacité est souvent comparable, mais le maintien ou la tolérance sont moins bons.

En conclusion de ce symposium, on retiendra que:

– les anti-IL23 représentent un vrai saut conceptuel avec le blocage d'une

cytokine très précoce dans la boucle inflammatoire du psoriasis;

– cela explique peut-être le très bon maintien à long terme;

– il existe très peu d'immunogénicité;

– la tolérance est très bonne (pas de candidoses, pas de problèmes avec les maladies inflammatoires chroniques intestinales [MICI]).

Ces molécules sont aussi peut-être capables d'induire des rémissions prolongées même après l'arrêt (concept de rémanence thérapeutique).

BIBLIOGRAPHIE

1. MCBRIDESR, FARGNOLIMC, FOUGEROUSSEAC *et al.* Impact of psoriatic disease on women aged 18 to 45: Results from a multinational survey across 11

European countries. *Int J Women's Dermatology*, 2021;7:697-707.

2. HUSNI ME, MEROLA JF, DAVIN S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2017;47:351-360.

3. ROMERO-SANCHEZ R, JAIMES DA, LONDOÑO J *et al.* Association between Th-17 cytokine profile and clinical features in patients with spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2011;29:828-834.

4. MEASE PJ, HELLIWELL PS, HJULER KF *et al.* Brodalumab in psoriatic arthritis: results from the randomised phase III AMVISION-1 and AMVISION-2 trials. *Ann Rheum Dis*, 2021;80:185-193.

5. REICH K, WARREN RB, IVERSEN L *et al.* Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. *Br J Dermatol*, 2020;182:605-617.

6. DRERUP KA, SEEMANN C, GERDES S *et al.* Effective and Safe Treatment of Psoriatic Disease with the Anti-IL-23p19 Biologic Tildrakizumab: Results of a Real-World Prospective Cohort Study in Non selected Patients. *Dermatology*, 2021:1-5. Online ahead of print.

 **Tremfya**[®]
(guselkumab)

**AVANCER
SE PROJETER
SOURIRE**



**1^{ER} ET SEUL inhibiteur
anti-IL-23 SÉLECTIF,
100 % HUMAIN, indiqué
dans le psoriasis et le
rhumatisme psoriasique*¹**



**Une EFFICACITÉ
et une TOLÉRANCE
confirmées dans
le PSORIASIS
jusqu'à 5 ANS¹**



**Un DOSAGE UNIQUE et
seulement 6 injections
sous-cutanées/an¹**

Administration 1 fois toutes les 8 semaines en entretien. Pour les patients souffrant d'un rhumatisme psoriasique et présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée.



**Une EFFICACITÉ et une
TOLÉRANCE évaluées
dans le RHUMATISME
PSORIASIQUE
jusqu'à 1 AN¹**

PSORIASIS EN PLAQUES DE L'ADULTE¹

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.

Liste I. Remb Séc Soc à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception. Agréés collect.

RHUMATISME PSORIASIQUE DE L'ADULTE¹

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 anti-rhumatismal (DMARD) antérieur (voir propriétés pharmacodynamiques).

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-santé.fr.

Non remboursable à la date du 20/10/2021.

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique. PIH à 1 an - Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.



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

* AMM dans le psoriasis obtenue le 10 novembre 2017 et AMM dans le rhumatisme psoriasique obtenue le 20 novembre 2020. 1. Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) TREMFYA[®].

JANSSEN-CILAG, S.A.S au capital social de 2 956 660 euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n°B562 033068, dont le siège social est au 1 rue Camille Desmoulins, TSA91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.

janssen  **Immunology**
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 株式会社-ジェンセン