

réalités

n° 322

Thérapeutiques en **DERMATO-VÉNÉROLOGIE**



Traiter tôt et fort : une solution d'avenir pour le psoriasis ?

Actualités en chirurgie de Mohs

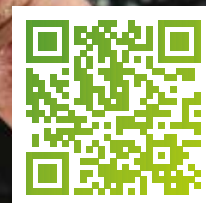
Dermatologie sur peau noire : principaux pièges diagnostiques

Traitements du VIH : mise au point pour le dermatologue

Actualités thérapeutiques dans le lupus cutané

Peau et tabac (2^e partie) : dermatoses faciales, cancers cutanés et lupus érythémateux cutané

Gestion du temps en cabinet libéral





Reso vous invite, en partenariat avec
Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie,
à la retransmission de la **7^e édition** de **SpeedOuest**

Jeudi 14 septembre 2023
de 20 h 30 à 21 h 45

Programme scientifique

- Prurigo : une prise en charge transformée...
Pr Laurent Misery, Brest
- Qu'est-ce qu'un médicament dangereux ?
Pr Alain Dupuy, Rennes
- JAK et PRAC : notre expérience RESO
Dr Ziad Reguiaï, Bezannes
- Dermatoses inflammatoires et auto-immunes induites par l'immunothérapie
Dr Caroline Jacobzone, Lorient
- Biothérapies et DA : 5 ans après où en est-on ?
Dr Hélène Aubert, Nantes
- Verneuil : aussi chez l'enfant ?
Dr Emmanuel Mahé, Argenteuil
- Questions/réponses

Pendant toute la durée de la retransmission,
vous pourrez poser **EN DIRECT** des questions aux experts.
<https://speedouest2.realites-dermatologiques.com>

Diffusion réservée au corps médical. Inscription obligatoire.



Retenez dès aujourd'hui les dates des

18^{es} 

CNIT Forest – Paris-La Défense



**Nouveau
lieu**

Jeudi 19 octobre 2023
Cancérologie cutanée

Présidente : Pr Caroline Robert

Vendredi 20 octobre 2023
**Allergies cutanées
et environnement**

Présidente : Pr Annick Barbaud



www.realites-dermatologiques.com

JEUDI 19 OCTOBRE 2023

CANCÉROLOGIE CUTANÉE

Sous la présidence du Pr Caroline Robert

Allocution d'ouverture

Pr Caroline Robert

Mises au point interactives

9 h 10 – 10 h 40	→ Immunothérapies et thérapies ciblées : bases fondamentales	A. de Masson
	→ Les carcinomes cutanés fréquents épidermoïdes et basocellulaires : récents développements	L. MORTIER
	→ Le mélanome : quelle prise en charge aujourd'hui ?	C. Robert

► 10 h 40-11 h 10 : Pause ◀

11 h 10 – 12 h 10	→ Merkel et autres carcinomes cutanés rares : que faut-il savoir ?	A. BLOM-FILY
	→ IA en cancérologie cutanée : actualités et perspectives	J.-L. PERROT

12 h 10-12 h 30 – Discussion générale

► 12 h 30-14 h 00 : Pause déjeuner ◀

Questions flash

14 h 00 – 15 h 45	→ Kératoses pré-épithéliomateuses : quelle prise en charge ?	J.-M. AMICI
	→ Traitement du mélanome muqueux	A. MOYA-PLANA
	→ Métastases cérébrales de mélanome : y a-t-il des progrès ?	C. DUTRIAUX
	→ Que dire à un patient avant de débiter une immunothérapie par anti-PD1 +/- anti-CTLA-4 ? Quel bilan et quelle surveillance ?	C. DUTRIAUX
	→ Les toxidermies en oncologie à ne pas méconnaître	C. PAGÈS
	→ Que dire à un patient avant de débiter une thérapie ciblée anti-BRAF + anti-MEK ? Quel bilan et quelle surveillance ?	C. PAGÈS

► 15 h 45-16 h 15 : Pause ◀

16 h 15 – 17 h 45	→ Principes du traitement néoadjuvant	A. HERVIEU
	→ Maladies monogéniques prédisposant aux cancers cutanés de l'enfant	S. HADJ-RABIA
	→ Photoprotection : quel discours ?	A. HERVIEU
	→ Le sujet âgé en dermato-oncologie	E. ROUTIER
	→ CAT en cabinet devant des mélanomes de moins de 1 mm	R. ENCAOUA
	→ Optimiser l'interaction ville-hôpital dans la prise en charge des patients atteints de cancers cutanés	L. OLLIVAUD

17 h 45-18 h 15 – Questions aux experts

VENDREDI 20 OCTOBRE 2023
ALLERGOLOGIE ET ENVIRONNEMENT

Sous la présidence du Pr Annick Barbaud

Allocution d'ouverture Pr Annick Barbaud		
Mises au point interactives		
9h10 – 10h40	→ Données pathogéniques nouvelles dans les eczémas → Nouveaux allergènes de contact → Actualités dans la dermatite atopique	D. STAUMONT E. COLLET S. BARBAROT
▶ 10 h 40-11 h 10 : Pause ◀		
11h10 – 12h10	→ Actualités dans l'urticaire → Perturbateurs endocriniens, toxicité environnementale des cosmétiques	A. SORIA A. BARBAUD
12 h 10-12 h 30 : Discussion générale		
▶ 12 h 30-14 h 00 : Pause déjeuner ◀		
Questions flash		
14h00 – 15h45	→ Perturbations climatiques : la peau, un organe au premier plan → Dermatite atopique chez l'enfant : quand rechercher une allergie alimentaire ? → Allergie aux topiques cortisonés → Phyto-allergies : plantes et arbres les plus allergisants → Actualités dans les photo-allergies → ROAT tests (tests d'applications répétées) : indications, réalisation, interprétation	J.-D. BOUAZIZ S. WANIN E. COLLET M. AVENEL-AUDRAN M. AVENEL-AUDRAN E. AMSLER
▶ 15 h 45 -16 h 15 : Pause ◀		
16h15 – 17h30	→ Prise en charge de l'eczéma du sujet âgé → Eczéma chronique des mains : comment s'en sortir en 2023 ? → Allergie aux produits de contraste iodés → Allergie aux huiles essentielles ou végétales → Quels tests pour quelle toxidermie ?	F. TÉTART M.-N. CRÉPY A. SORIA A. BARBAUD A. BARBAUD
17 h 30-18 h 15 – Questions aux experts		



COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr J.-B. Monfort

CONSEILLER À LA RÉDACTION

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Oudry, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est éditée 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 : espaceGrafic
Mutilva Baja – Espagne
Commission Paritaire : 0127 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 2^e trimestre 2023

Sommaire

Juin 2023

n° 322

Cahier 1

REVUES GÉNÉRALES

- 7** Actualités en chirurgie de Mohs
F. Habib
- 19** Traiter tôt et fort : une solution
d'avenir pour le psoriasis ?
L. Mery-Bossard
- 26** Dermatologie sur peau noire :
principaux pièges diagnostiques
E. Baubion
- 35** Traitements du VIH :
mise au point pour le dermatologue
M. Morgand
- 42** Actualités thérapeutiques
dans le lupus cutané
F. Chasset
- 50** Peau et tabac (2^e partie) :
dermatoses faciales,
cancers cutanés et lupus
érythémateux cutané
C. Velter

- 56** Gestion du temps en cabinet libéral
E. Parant

Un cahier 2 "Pustuloses aseptiques diffuses
et psoriasis pustuleux généralisé"
est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 17.

Image de couverture :
©PhotoPrise@shutterstock.com



■ Revues générales

Actualités en chirurgie de Mohs

RÉSUMÉ : La chirurgie de Mohs extemporanée est très peu répandue mais souvent évoquée comme la technique de référence pour limiter les récurrences de certaines tumeurs cutanées. Des alternatives, réalisables par tous les dermatologues ayant une pratique chirurgicale, existent à condition de pouvoir collaborer étroitement avec un laboratoire de pathologie. La chirurgie micrographique bénéficie des progrès de l'imagerie cutanée *ex vivo*, de l'anatomopathologie sur lames numérisées et de l'intelligence artificielle, ce qui permet d'entrevoir dans un futur proche une nouvelle arme thérapeutique : le Mohs digital.



F. HABIB
Cabinet de Dermatologie chirurgicale, AVIGNON.
Praticien attaché, CHU de NÎMES.

La chirurgie de Mohs, aujourd'hui appelée chirurgie micrographique CM (conjonction de repérage topographique et d'analyse microscopique) se décompose en deux grandes catégories : la CM de Mohs extemporanée sur tissu congelé et la CM en technique standard sur tissu fixé en paraffine, dite "Slow Mohs" (*modified or permanent tissue Mohs micrographic surgery* des Anglo-Saxons).

Le rationnel des chirurgies micrographiques repose sur un examen de la totalité des berges d'exérèse d'une tumeur cutanée, permettant un plus faible taux de récurrence qu'un examen standard en coupes sériées verticales [1].

Les techniques de *Slow Mohs* sont actuellement en plein développement car la réalisation de la CM de Mohs extemporanée nécessite un cryostat, une équipe technique et doit être certifiée en France par un anatomopathologiste présent sur site, ce qui explique en partie la faible diffusion de la technique. Le temps d'analyse et le coût non pris en charge à sa véritable valeur par la nomenclature des actes médicaux de cette méthode sont d'autres éléments qui ont freiné sa diffusion [2].

Nous aborderons les techniques de *Slow Mohs* qui tendent à se généraliser

au sein de la communauté des dermatochirurgiens puis les avancées en imagerie cutanée, en pathologie digitale et en intelligence artificielle qui laissent entrevoir une révolution à venir : le **Mohs digital**.

■ Techniques de *Slow Mohs* (chirurgies micrographiques en paraffine = Histo 3D) [3]

Ces techniques ont toutes un seul but : réaliser des exérèses de tumeurs de façon que les pièces opératoires puissent être examinées "en face" en anatomopathologie. Les plans de coupe microscopiques passent là où la lame de bistouri est passée. Les prélèvements sont découpés ou préparés par le chirurgien juste après l'exérèse puis repérés sur schéma et orientés, inclus dans des cassettes puis plongés dans des flacons de fixateur. Ces méthodes diminuent considérablement le temps d'examen macroscopique au laboratoire de pathologie, ce qui les rend réalisables en pratique courante. Une collaboration étroite entre le dermatochirurgien et l'anatomopathologiste est indispensable. Dans cet objectif, les photographies numériques et des fiches de liaisons spécifiques sont très utiles (*fig. 1*).

L'unité de lieu entre le laboratoire et le bloc ou le cabinet n'est plus nécessaire, à l'inverse du Mohs traditionnel.

Revue générale

Patient : Nom :		Laboratoire d'anatomo-pathologie
Prénom :		
Date de naissance :		
Médecin demandeur :		
Médecin correspondant :		
Date du prélèvement :		
Diagnostic :		Biopsie préalable : oui non

Technique demandée : Slow Mohs – Gâteau-Muffin – Collerette-Spaghetti

DROIT

GAUCHE

1	2	3	

12 h

9 h

3 h

6 h

Face à examiner au fond de la cassette oui - non

Schéma pièce opératoire

Fig. 1 : Fiche de liaison Histologie 3D.

1. Pour examen de 100 % des berges latérales et profondes [4]

a. La technique du muffin

La technique du muffin, décrite par l'équipe de dermatologie de Tübingen en Allemagne, s'impose actuellement comme une excellente alternative à la CM de Mohs (CMM) pour des pièces opératoires de petite et moyenne taille (de 1 à 2 cm). Cette méthode permet d'examiner la totalité des berges latérales et profondes. La partie centrale du prélèvement est disséquée avec des ciseaux, en laissant la base en contact avec les bords latéraux. Les bords sont ensuite dépliés vers l'extérieur. Cette étape de préparation de la pièce opératoire ressemble à la dissection d'un moule en papier de muffin (d'où la dénomination de la technique). Le prélèvement ainsi préparé est placé directement dans une cassette par le chirurgien en positionnant 100 % des marges latérales et de la base sur un même plan (**fig. 2 et 3**). Le prélèvement de la partie centrale (dénoyautage ou "debulcking" peut également être réalisé *in vivo*). Cette préparation nécessite un temps d'apprentissage qui est réduit par rapport à la CMM. Le temps surajouté lors de l'intervention est faible, de l'ordre de 5 à 10 minutes maximum, d'où son succès grandissant. Cette

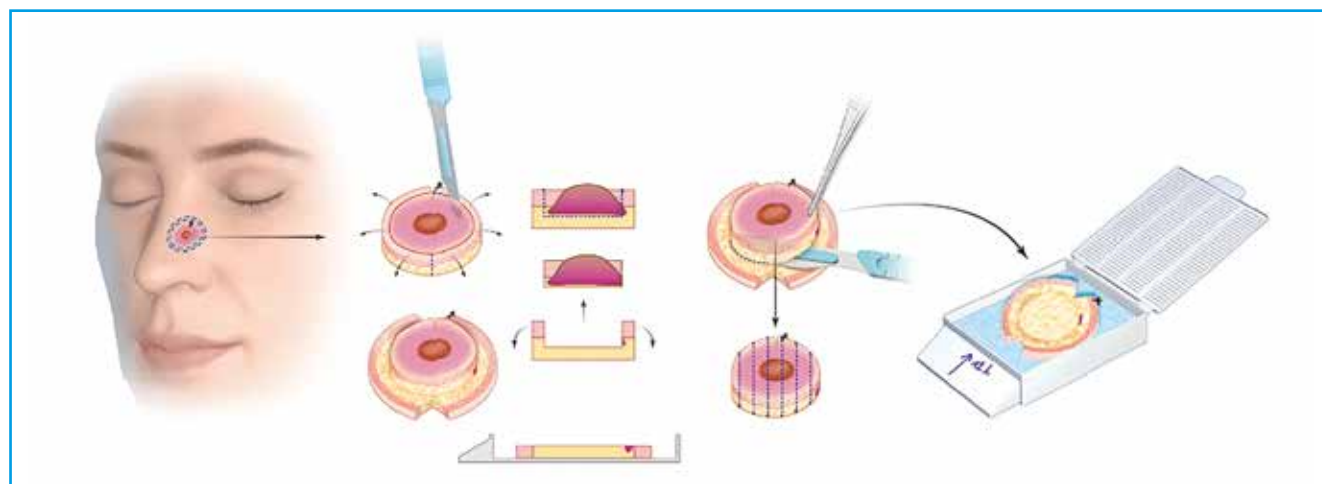


Fig. 2 : Technique du muffin. Illustrateur médical : Marc Donon, EMC.

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie et Réalités Pédiatriques

vous invitent à la retransmission
d'une webconférence **EN DIRECT**
sur le thème :

Quelle prise en charge actuelle de la DA de l'enfant âgé de 6 mois à 10 ans ?



Mardi 5 septembre 2023
de 13 h 15 à 13 h 45



▶ Animée par le
Dr Audrey DURIEZ-LASEK, Lille.

Pendant toute la durée de la webconférence,
vous pourrez poser vos questions à l'expert.

<https://sanofida.realites-rtdvrp.com>

Inscription obligatoire.
Webconférence réservée aux professionnels de santé.



Revue générale



Fig. 3 : Technique du muffin 2.

méthode permet de contrôler 100 % des berges d'exérèse. En cas de persistance de foyers tumoraux à l'examen histologique, une reprise ciblée peut être réalisée car l'orientation du prélèvement permet un repérage précis et mesurable des cellules tumorales résiduelles. Pour une sécurité carcinologique maximale, la perte de substance est refermée dans un second temps, dans un délai de 2 à 7 jours, selon la rapidité de réponse du laboratoire. Cette technique est donc utilisée pour des carcinomes basocellulaires de sous-type agressif dans des zones péri-orificielles.

Cette méthode gagne du terrain en Amérique du Nord : Surmanowicz *et al.* considèrent qu'elle permet de réduire le nombre d'étapes par rapport à la CM de Mohs traditionnelle [5].

b. Gâteau

Elle est ainsi dénommée car la préparation de la pièce opératoire ressemble à un moule à gâteau à charnière et à fond amovible (fig. 4 et 5). Le fond du moule représentant la profondeur de la pièce opératoire et le cerclage à charnière les berges latérales. La tumeur est enlevée en monobloc avec des marges appropriées. L'opérateur prélève ensuite *ex vivo* les berges sur la pièce opératoire sous la forme de languettes de 2 à 3 mm d'épaisseur. Certains opérateurs pratiquent la découpe des bandelettes *in vivo* avec un bistouri double lame juste avant l'exérèse

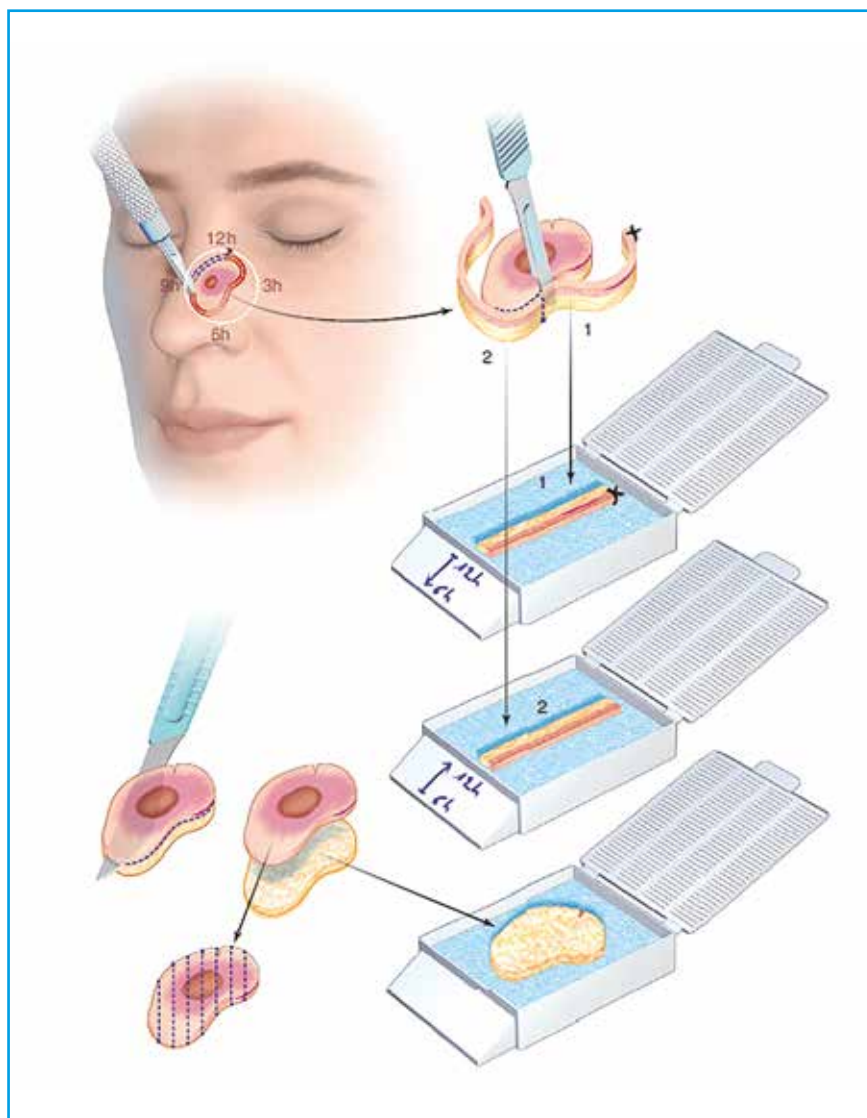


Fig. 4 : Technique du gâteau. Illustrateur médical : Marc Donon, EMC.



Fig. 5 : Technique du gâteau 2.

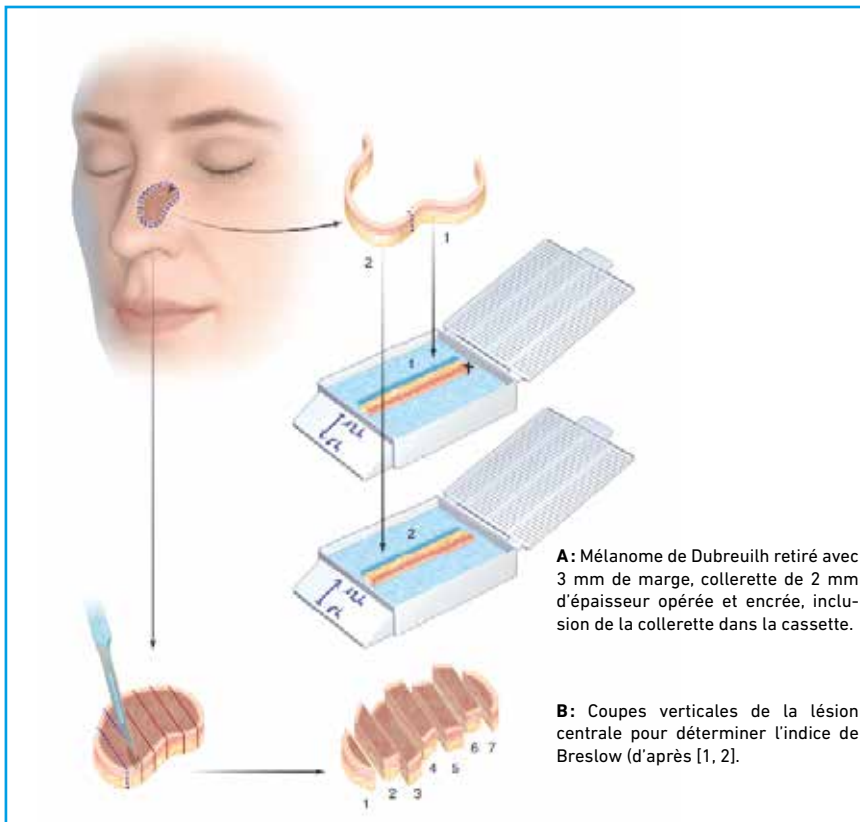


Fig. 6 : Technique de la collerette. Illustrateur médical : Marc Donon, EMC.

de la tumeur centrale. Ces bandelettes sont encrées à leurs extrémités et positionnées dans des cassettes. La face profonde de la base du prélèvement (le fond du moule à gâteau) est positionnée en regard de la face profonde de la cassette.

Cette méthode peut être utile pour de grandes pièces opératoires mais elle est moins utilisée car la séparation des berges latérales de la partie profonde crée une rupture de continuité, le caractère complet du contrôle histologique peut être mis en doute (risque de faux négatifs).

2. Pour examen des berges latérales uniquement

Technique des collerettes ou spaghetti, ces techniques permettent un examen des berges des mélanomes de Dubreilh à 100 % et donc autorisent la réduction des marges de 1 cm à 5 mm. Ces techniques reposent sur un examen en face de languettes cutanées repérées et orientées dans l'espace. Par convention, la technique dite des collerettes consiste à enlever la lésion entièrement pour examiner les berges et de mesurer l'indice de Breslow alors que pour la technique dite spaghetti, seules les berges latérales sont retirées et examinées, la lésion centrale étant retirée secondairement. Chacune des options ayant des avantages et des inconvénients. Le choix entre les deux est guidé, entre autres, par la taille de la lésion, sa localisation et le souhait des patients (fig. 6, 7, 8, 9).

Le tableau de la **figure 10** résume les avantages et inconvénients des deux méthodes.

Le Mohs digital ou la chirurgie micrographique avec aide numérique : une révolution annoncée

Le Mohs digital désigne toutes les méthodes de CM s'appuyant sur les nouvelles technologies numériques d'exa-

Revue générale

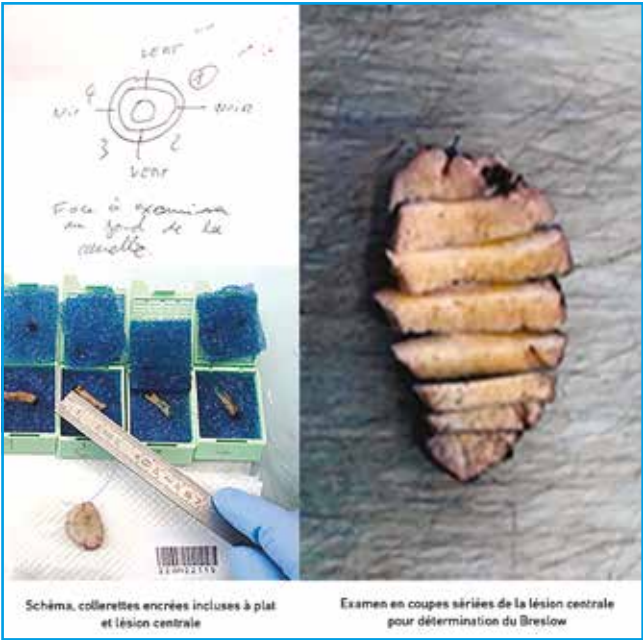


Fig. 7 : Technique de la collerette vue par l'anatomopathologiste.

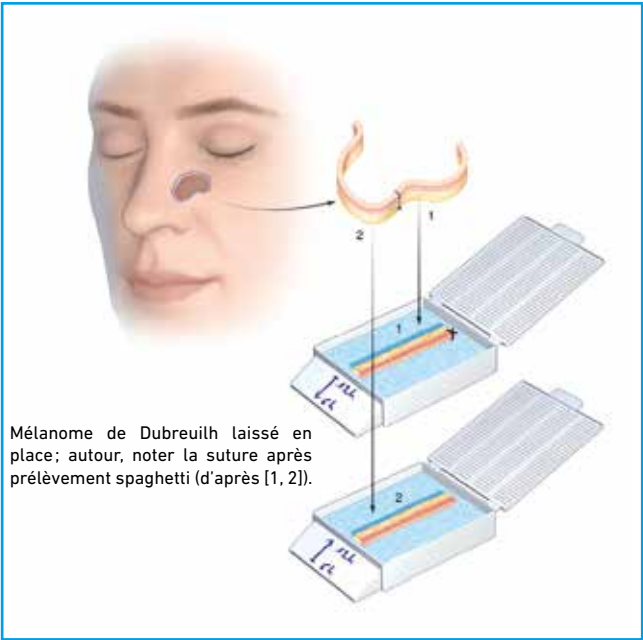


Fig. 8 : Technique spaghetti. Illustrateur médical: Marc Donon, EMC.

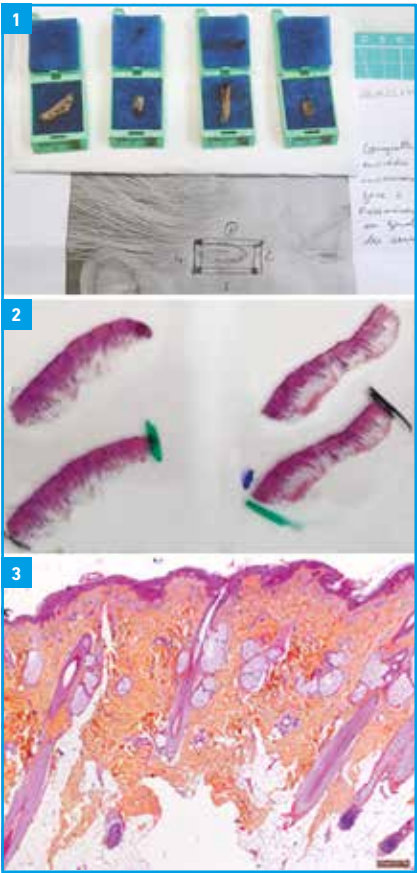


Fig. 9 : Technique spaghetti vue par l'anatomopathologiste.
1. Languettes incluses par le chirurgien entre deux mousses (2 à 3 mm d'épaisseur) orientées à l'aide d'un schéma et encrage des extrémités.
2. Lames obtenues montrant 100 % du prélèvement et l'encrage aux extrémités.
3. Détail d'une languette en microscopie.

	Spaghetti	Collerette
Avantages	● Simple suture dans l'attente des résultats ● Réparation différée et prévisible, délégable	● Mesure indice Breslow ● Facilite interprétation histologique ● 1 seul temps opératoire possible
Inconvénients	● Pas de mesure d'indice de Breslow ● 2 temps opératoires minimum	● Attente avec larges plaies ● Réparation sans modification des rapports anatomiques (greffe ou suture directe)

Fig. 10 : Avantages et inconvénients des deux méthodes.



Le laboratoire dermatologique **BIODERMA**,
en partenariat avec
Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie,
vous invite à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ**
la retransmission de la webconférence

Le médecin généraliste en première ligne dans le parcours de soins des patients atteints de cancers cutanés

Dr Jean-Michel Amici, Bordeaux



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

Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé

I Revues générales

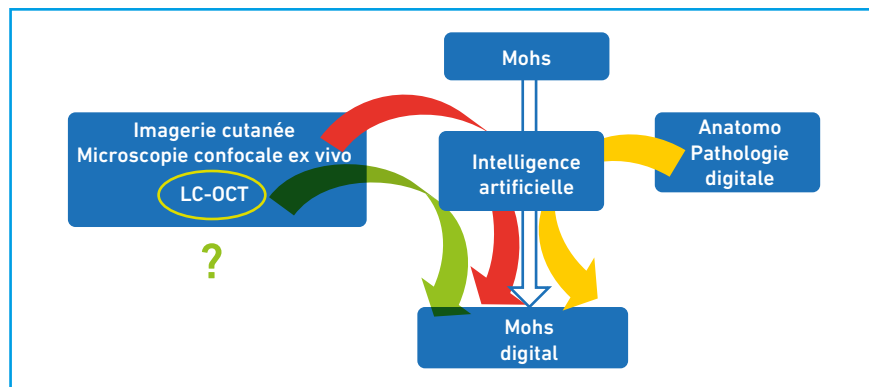


Fig. 11 : Illustration Mohs digital.

men tissulaire pour optimiser ou faciliter le contrôle des marges tumorales après exérèse. La pathologie digitale, l'imagerie cutanée *ex vivo* et l'intelligence artificielle sont les trois grandes techniques qui concourent à cette évolution (fig. 11).

1. Mohs et pathologie digitale

a. La pathologie numérique, également appelée microscopie virtuelle, implique la capture, la gestion, l'analyse et l'interprétation d'informations numériques à partir d'une lame de verre.

Lames de verre conventionnelles sont converties en lames de pathologie numérique (lames digitales) à l'aide de scanners de lames. Une image de lame numérique est alors générée, ce qui permet la visualisation, l'interprétation et l'analyse d'images haute résolution ; on parle alors de pathologie numérique.

Lames digitales sont reconnues équivalentes aux lames conventionnelles pour le diagnostic histologique [6].

b. Les lames digitales de CM de Mohs peuvent être lues par le pathologiste à distance ce qui supprime l'écueil d'une unité de lieu pour la CM extemporanée [7]. Cependant un cryostat, un technicien et un scanner de lame sont toujours nécessaires sur le site de chirurgie et le temps de numérisation des lames est, à l'heure actuelle, trop long pour une utilisation en routine. De nouvelles générations de scanners de lames

permettront, à terme, de réduire le temps d'acquisition des lames numériques.

c. Apport de l'intelligence artificielle (IA) à la lecture des lames digitales de CM de Mohs

Les méthodes informatiques d'IA, en particulier l'apprentissage profond (*deep learning*) par réseaux neuronaux convolutifs (RNC), sont en plein développement pour fournir des outils d'analyse des lames numérisées aux pathologistes.

Plusieurs articles ont démontré l'intérêt de l'utilisation des RNC en dermatopathologie. Par exemple, Olsen *et al.* [8] ont obtenu une excellente sensibilité dans la classification histologique de lames de tumeurs courantes ; Hekler *et al.* [9] ont montré que les discordances entre anatomopathologistes et RNC dans la classification de naevi vs mélanome n'étaient pas plus importantes que la variabilité interindividuelle entre anatomopathologistes. L'utilisation de réseaux neuronaux convolutifs pour traiter les images histologiques de chirurgie de Mohs a fait l'objet de trois publications depuis 2020 [10-12].

Les résultats sont prometteurs, les algorithmes ayant quasiment les mêmes sensibilité et spécificité que des chirurgiens de Mohs expérimentés. Dans notre centre du CHU de Nîmes, le Dr Hugo Bonnefille a réalisé un travail de thèse qui a permis de développer un réseau neuronal

convolutif dédié à la localisation de foyers de carcinome basocellulaire au sein de lames histologiques extemporanées de chirurgie de Mohs ; Cet algorithme a correctement localisé 843/877 foyers de CBC (sensibilité : 0,961, valeur prédictive positive : 0,894). Ce travail viendra d'être publié dans le *JEADV* [13].

2. Mohs assisté par imagerie cutanée

a. Microscopie confocale *ex vivo* et CM

Plusieurs équipes pionnières utilisent la MCEV pour repérer les foyers de carcinomes basocellulaires au cours de procédure de Mohs depuis plus de 15 ans [14, 15].

Les images obtenues en noir et blanc étaient d'interprétation difficile, ce qui a longtemps freiné l'usage de cette technique d'imagerie.

Depuis 2019, une avancée majeure est apparue ; il s'agit de la coloration numérique ("*digital staining*") qui permet d'obtenir rapidement des images colorées très proches des images en coloration standard à l'hématoxyline et à l'éosine [16]. L'interprétation est donc grandement facilitée. La vitesse d'acquisition des images est très supérieure à la cryosection standard (5 à 10 minutes pour MCEV vs 30 à 40 minutes avec la méthode traditionnelle).

Plusieurs travaux publiés récemment rapportent des résultats encourageants : Ruini *et al.* [17] de Munich ont examiné 46 CBC en MCEV puis en coupes congelées, deux dermatochirurgiens experts en dermatopathologie ont lu les lames en aveugle et ont déterminé que la tumeur était complètement excisée avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 91 % par rapport à l'examen conventionnel.

Peters *et al.* [18] ont obtenu des résultats similaires sur 148 CBC, soit 525 images avec une sensibilité de 73 % (IC95 % = [65,27 % ; 80,47 %]) et une spécificité de 96 % (IC95 % = [93,40 % ; 97,60 %]).

Le temps médian pour obtention et lecture des images : 5,17 min (maximum : 20,17 min, minimum : 2,05 min).

b. La chirurgie de Mohs en microscopie confocale *ex vivo* assistée par intelligence artificielle : l'étape ultime vers le mohs digital ?

Le repérage et la localisation des foyers tumoraux sur les images de MCEV avec coloration digitale restent une affaire d'experts en dermatopathologie, or les travaux récents détaillés plus haut ont prouvé que des algorithmes d'IA pouvaient aider les pathologistes et les non-pathologistes dans cette tâche. Les équipes les plus expérimentées dans ce domaine aux États-Unis et en Europe ont donc logiquement développé des algorithmes pouvant repérer des foyers tumoraux sur images de CMM acquises en MCEV.

>>> CMM en microscopie confocale *ex vivo* avec coloration digitale + intelligence artificielle appliquée aux CBC

En 2021, Combalia *et al.* [19] ont rapporté que leur solution de traitement de MCEV assisté par IA retrouvait les foyers de CBC au sein de prélèvements de CMM avec une spécificité de 91 % et une sensibilité de 88 %. Dans cet article, les auteurs mettent en avant tous les avantages à remplacer les coupes congelées par la MCEV assistée par IA : gain de temps pour l'ob-

tention des images, réduction du temps opératoire (et des complications par conséquent), réduction des coûts liés à la congélation, diminution du risque d'erreur lors des reprises par réduction du délai entre les étapes, diminution des artefacts liés à la congélation (vacuolisation épidermique, rétrécissement du tissu) ou la cryosection (plicature tissulaire, transposition épidermique).

En 2022, la même équipe internationale a publié dans le prestigieux *Journal of*

POINTS FORTS

- Le "Slow Mohs" est maintenant adopté par de nombreux dermatochirurgiens grâce à des techniques adaptées à la pratique courante hospitalière ou de ville.
- La technique du muffin est parfaitement adaptée aux basocellulaires du nez.
- La technique d'analyse des collerettes permet de réduire les marges pour les mélanomes de Dubreilh *in situ* en accord avec les recommandations.
- Depuis ces dernières années, les chirurgies micrographiques bénéficient des avancées de l'imagerie cutanée, certaines équipes remplaçant l'histologie standard par la microscopie confocale *ex vivo* avec coloration digitale.
- La combinaison de l'intelligence artificielle aux nouvelles techniques d'imagerie peropératoire laisse entrevoir une nouvelle ère ; celle de la chirurgie de Mohs digitale.

Investigative Dermatology [20] des performances encore supérieures dans la détection des foyers de CBC par la même méthode, avec une sensibilité de 96 % (0,88-1) et une spécificité de 89 % (0,80-0,97).

>>> Microscopie confocale *ex vivo* avec coloration digitale + intelligence artificielle pour carcinome épidermoïde cutané (CEC)

En 2015, Longo *et al.* [21] rapportaient déjà la faisabilité du diagnostic de CEC



CBC nodulaire : la LC-OCT révèle la présence d'un lobule (★), bien séparé de l'épiderme (■). Le lobule présente les structures caractéristiques du BCC à la LC-OCT avec une structure en "millefeuille" correspondant à un agrégat de cellules basales, entouré d'un stroma brillant compressé par la masse tumorale et de vaisseaux périlobulaires. Ref. pour la description des critères : M. Suppa *et al.* Line-field confocal optical coherence tomography of basal cell carcinoma : a descriptive study". *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2021;5:1099-1110.

Fig. 12 : Image d'un CBC en LC OCT.

Revue générale

en peropérateur grâce à la MCEV. En 2021, Ruini *et al.* [22] ont élaboré une solution d'IA qui repère les foyers de CEC avec une sensibilité de 76 % et une spécificité de 91 % par rapport à l'évaluation par des experts pathologistes.

La chirurgie de Mohs, avec analyse par MCEV assistée par IA, connaît donc un développement rapide actuellement.

c. LC-OCT et chirurgie de Mohs

La tomographie par cohérence optique confocale en champ linéaire (LC-OCT) est une technique optique non invasive récemment développée pour l'examen de la peau *in vivo*. Elle fournit des images verticales haute résolution en temps réel avec une résolution d'environ 1 µm et une profondeur de pénétration d'environ 500 µm [23].

En cours de développement, cette technique permet d'obtenir des images en 3D en noir et blanc, des travaux récents montrent des images *in vivo* des différents sous-types de CBC [24] (fig. 12).

Lors des JDP 2022, un poster de l'équipe de Saint-Etienne a montré qu'il était possible d'examiner les berges latérales et profondes des tumeurs cutanées en utilisant la LC-OCT *in vivo* et *ex vivo* couplée à la méthode du spagheti [25].

À terme, cette méthode d'imagerie pourrait venir concurrencer la MCEV pour la CM, surtout si elle est associée à l'IA, ce qui faciliterait la lecture et le repérage topographiques des foyers tumoraux en peropérateur.

Cette technique est considérée comme très prometteuse par les experts.

Conclusion

Les méthodes de *Slow Mohs*, technique plus simples à mettre en œuvre, s'imposent progressivement comme des alternatives à la chirurgie de Mohs

conventionnelle en France. Ces techniques reposent toutes sur le même principe: obtenir des prélèvements plats pouvant être examinés à 100 % par les pathologistes. La lecture à distance des lames digitales de CM est une option séduisante qui rallonge le temps de la procédure. Les techniques émergentes d'imagerie cutanée, en particulier la MCEV avec coloration digitale, sont déjà utilisées avec succès par certaines équipes pionnières comme des alternatives à la CM sur coupes congelées. Le temps d'acquisition des images et la possibilité de lecture à distance en sont les principaux avantages. Les progrès de l'IA laissent entrevoir leur généralisation à moyen terme. Pour permettre l'acquisition des images *ex vivo*, les prélèvements cutanés doivent être préparés de la même façon qu'en *Slow Mohs*. La maîtrise des techniques de *Slow Mohs* aujourd'hui est une bonne préparation au Mohs digital de demain.

BIBLIOGRAPHIE

1. VAN LOO E, MOSTERD K, KREKELS GA *et al.* Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: a randomised clinical trial with 10 year follow-up. *Eur J Cancer*, 2014;50:3011-3020.
2. GRANIER G, AGRICI V, HABIB F *et al.* La chirurgie micrographique de Mohs dans la prise en charge des carcinomes basocellulaires. *Ann Pathol*, 2007;27:74-79.
3. MOEHRLE M, BREUNINGER H, TAÏEB A *et al.* 3D histology: amicrographic surgical technique suitable for French dermatologists and pathologists in private and hospital practice. *Ann Dermatol Venereol*, 2007;134:87-93.
4. HABIB F, LY A, STOEUBNER P-E. Chirurgies micrographiques. EMC - Dermatologie 2020;22:1-12 [Article 98-980-A-50].
5. SURMANOWICZ P, SIVANAND A, DU AX *et al.* Muffin technique micrographic surgery for non-melanoma skin cancer. *Front Med (Lausanne)*, 2021;7:637223.
6. SNEAD DRJ, TSANG Y-W, MESKIRI A *et al.* Validation of digital pathology imaging for primary histopathological diagnosis. *Histopathology*, 2016;68:1063-1072.
7. OH Y, KIM HM, HONG SW *et al.* Digital dermatopathology and its application to mohs micrographic surgery. *Yonsei Med J*, 2022;63:S112-S114.
8. OLSEN TG, JACKSON BH, FEESER TA *et al.* diagnostic performance of deep learning algorithms applied to three common diagnoses in dermatopathology. *J Pathol Inform*, 2018;9:32.
9. HEKLER A, UTIKAL JS, ENK AH *et al.* Pathologist-level classification of histopathological melanoma images with deep neural networks. *Eur J Cancer Oxf Engl*, 1990;115:79-83.
10. SOHN GK, SOHN JH, YEH J *et al.* A deep learning algorithm to detect the presence of basal cell carcinoma on Mohs micrographic surgery frozen sections. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1437-1438.
11. ZON MCM VAN, WAA JD VAN DER, VETA M *et al.* Whole-slide margin control through deep learning in Mohs micrographic surgery for basal cell carcinoma. *Exp Dermatol*, 2021;30:733-738.
12. CAMPANELLA G, NEHAL KS, LEE EH *et al.* A deep learning algorithm with high sensitivity for the detection of basal cell carcinoma in Mohs micrographic surgery frozen sections. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:1285-1286.
13. BONNEFILLE H, ABBAS M, ROGER P *et al.* A deep-learning algorithm to localize base cell carcinoma foci on Mohs surgery frozen sections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:e631-e632.
14. CHUNG VQ, DWYER PJ, NEHAL KS *et al.* Use of ex vivo confocal scanning laser microscopy during Mohs surgery for nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg*, 2004;30.
15. BENNASSAR A, CARRERA C, PUIG S *et al.* Fast evaluation of 69 basal cell carcinomas with ex vivo fluorescence confocal microscopy: criteria description, histopathological correlation, and interobserver agreement. *JAMA Dermatol*, 2013;149:839-847.
16. MALVEHY J, PÉREZ-ANKER J, TOLL A *et al.* Ex vivo confocal microscopy: revolution in fast pathology in dermatology. *Br J Dermatol*, 2020;183:1011-1025.
17. RUINI C, VLADIMIROVA G, KENDZIORA B *et al.* Ex-vivo fluorescence confocal microscopy with digital staining for characterizing basal cell carcinoma on frozen sections: A comparison with histology. *J Biophotonics*, 2021;14:e202100094.
18. PETERS N, SCHUBERT M, METZLER G *et al.* Diagnostic accuracy of a new ex vivo confocal laser scanning microscope compared to H&E-stained paraffin

- slides for micrographic surgery of basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:298-304.
19. COMBALIA M, GARCIA S, MALVEHY J *et al*. Deep learning automated pathology in ex vivo microscopy. *Biomed Opt Express*, 2021;12:3103-3116.
20. SENDÍN MARTÍN M, LARA-CARO M, HARRIS U *et al*. Classification of basal cell carcinoma in ex vivo confocal microscopy images from freshly excised tissues using a deep learning algorithm. *J Invest Dermatol*, 2022;142:1291-1299.e2.
21. LONGO C, RAGAZZI M, GARDINI S *et al*. Ex vivo fluorescence confocal microscopy in conjunction with Mohs micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73,321-322.
22. RUINI C, SCHLINGMANN S, JONKE Ž *et al*. machine learning based prediction of squamous cell carcinoma in ex vivo confocal laser scanning microscopy. *Cancers (Basel)*, 2021;13:5522.
23. MONNIER J, TOGNETTI L, MIYAMOTO M *et al*. In vivo characterization of healthy human skin with a novel, non-invasive imaging technique: line-field confocal optical coherence tomography. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34: 2914-2921.
24. RUINI C, SCHUH S, GUST C *et al*. Line-field optical coherence tomography: in vivo diagnosis of basal cell carcinoma subtypes compared with histopathology. *Clin Exp Dermatol*, 2021;46:1471-1481.
25. JEHLI Y, GRIVET D, TOGNETTI L *et al*. Une nouvelle technique de chirurgie de Mohs, le spaghetti optique en LC OCT: à propos de 5 tumeurs malignes palpébrales. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie – FMC*. Volume 2, Issue 8, Supplément 1, 2022, Pages A162-A163.

Remerciements: l'auteur remercie le Dr Catherine Lefebvre (laboratoire Medipath, Avignon) pour l'iconographie de macroscopie et de microscopie.

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

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

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

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

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

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

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

Règlement

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

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

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :



Une

double efficacité cutanée & articulaire[†]

Pour une rapidité d'action et un maintien à 5 ans^(1,2)

**Cosentyx[®] agit sur l'inflammation
en surface et en profondeur^{(3)†}**

OBJECTIFS CHEZ L'ADULTE⁽³⁻⁵⁾ :



AMÉLIORER la qualité de vie

PRÉSERVER les capacités fonctionnelles

BLANCHIR les lésions cutanées

Cosentyx[®] est indiqué dans :

- **Le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.**⁽³⁾ Place dans la stratégie thérapeutique : Traitement biologique dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) d'un seul traitement systémique non biologique (Méthotrexate, Ciclosporine ou Acitretine) et éventuellement la photothérapie.
Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date d'octobre 2022 (demande d'admission à l'étude)
- **Le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, seul ou en association avec le Méthotrexate (MTX), lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate.**⁽³⁾ Place dans la stratégie thérapeutique : La Commission de la Transparence ne peut préciser la place du Secukinumab par rapport aux anti-TNF dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique en première ligne de médicament biologique c'est-à-dire en cas d'échec des traitements de fond classiques non biologiques. Cependant, la Commission considère que lorsqu'un traitement par médicament biologique est envisagé, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention.**
- **Le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.**⁽³⁾ Place dans la stratégie thérapeutique : La Commission de la Transparence considère que la place du Secukinumab dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante se situe en deuxième intention, après échec des anti-TNF.#
- **Le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation se traduisant par un taux élevé de protéine C-réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).**⁽³⁾ Place dans la stratégie thérapeutique : La place du Secukinumab dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en 2^{ème} intention, après échec des anti-TNF. Chez ces patients, les données disponibles ne permettent pas d'établir de hiérarchie entre le Secukinumab et l'ixekizumab.⁸

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

Liste 1. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie, en pédiatrie ou en médecine interne. Cosentyx[®] est destiné à être utilisé sous la conduite et sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Cosentyx[®] est indiqué. Médicament d'exception, remboursement sécurité sociale à 65 % et Agréé aux Collectivités selon la procédure des médicaments d'exception dans les indications psoriasis en plaques de l'adulte, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique.

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

[†] Cosentyx[®] agit sur : les lésions cutanées du psoriasis en plaques et ses localisations spécifiques (atteinte unguéale, atteinte du cuir chevelu, atteinte palmo-plantaire) ; les atteintes articulaires liées au rhumatisme psoriasique actif (incluant les dactylites et les enthésites) et la progression des atteintes structurales associées au rhumatisme psoriasique ; la qualité de vie liée à la santé.⁽³⁾ ^{*}Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx[®] du 5 Octobre 2016. ^{**} Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx[®] du 22 Juin 2016. [#] Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx[®] SA du 22 Juin 2016. ⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx[®] SpAax-nr du 16 septembre 2020. **1.** Blauvelt A, et al. Secukinumab is superior to Ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year : Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):60-69. e9. **2.** Bissonnette R, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(9):1507-14. **3.** Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx[®]. **4.** Amatore F, et al. Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(3):464-83. **5.** Wendling D, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2018;85(3):275-84.

Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx[®] qui est disponible sur la base de données publique du médicament à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.



■ Revues générales

Traiter tôt et fort : une solution d'avenir pour le psoriasis ?

RÉSUMÉ : Depuis une vingtaine d'années, la prise en charge du psoriasis modéré à sévère a été complètement révolutionnée par le développement des biothérapies. Celles-ci permettent une amélioration notable de la qualité de vie en contrôlant l'inflammation chronique. Ces traitements biologiques permettent une prise en charge globale du patient, de ses symptômes et de ses comorbidités.

On ne se pose désormais plus la question de la possibilité de traiter les patients atteints de psoriasis mais plutôt quel traitement choisir pour quel patient, à quel moment.

Un traitement précoce, dans les premières années d'apparition de la maladie aurait-il un impact sur l'évolution future de la dermatose inflammatoire chronique ? Peut-on espérer changer le cours de la maladie pour nos patients ?



L. MERY-BOSSARD
Service Dermatologie,
CHI POISSY SAINT-GERMAIN-EN-LAYE.

■ Pourquoi traiter tôt ?

Le psoriasis est une maladie systémique avec des comorbidités dont le fardeau peut être très impactant négativement au cours de la vie, à plus ou moins long terme. Cet impact affecte différentes facettes de la vie : activités sociales, relations, travail, revenus, bien être émotionnel. On parle d'effet cumula-

tif et global du fardeau de la maladie psoriasique (CLCI) [1]. Cette approche de CLCI permet de mieux appréhender l'impact global réel du psoriasis pour prendre des décisions thérapeutiques plus précoces (*fig. 1*).

L'OMS, dans son rapport de 2016 sur le psoriasis [2] soulignait déjà l'importance d'une intervention thérapeutique

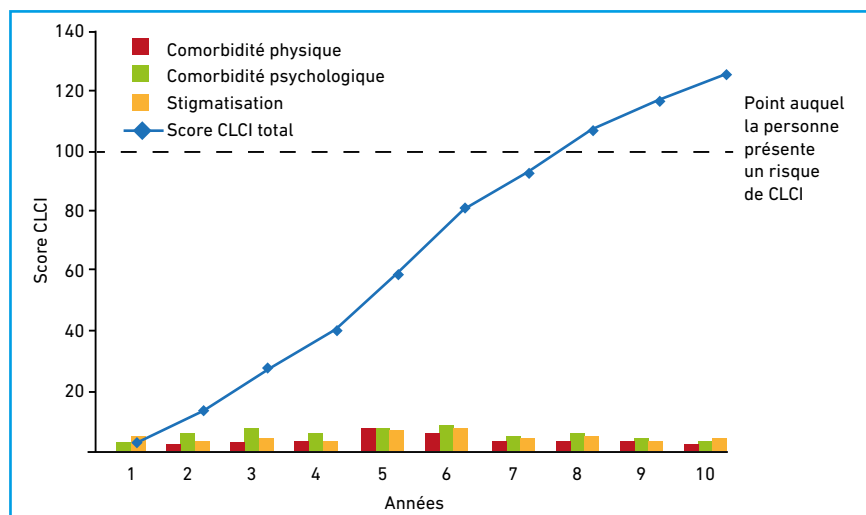


Fig. 1 : Impact global réel du psoriasis.

Revue générale

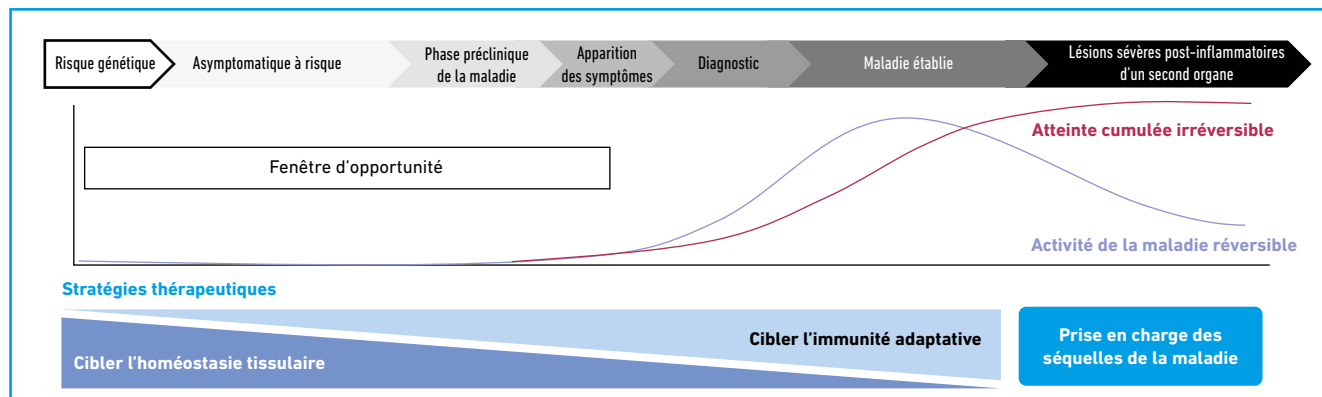


Fig. 2: Pourquoi traiter tôt dans les maladies immuno-médiées?

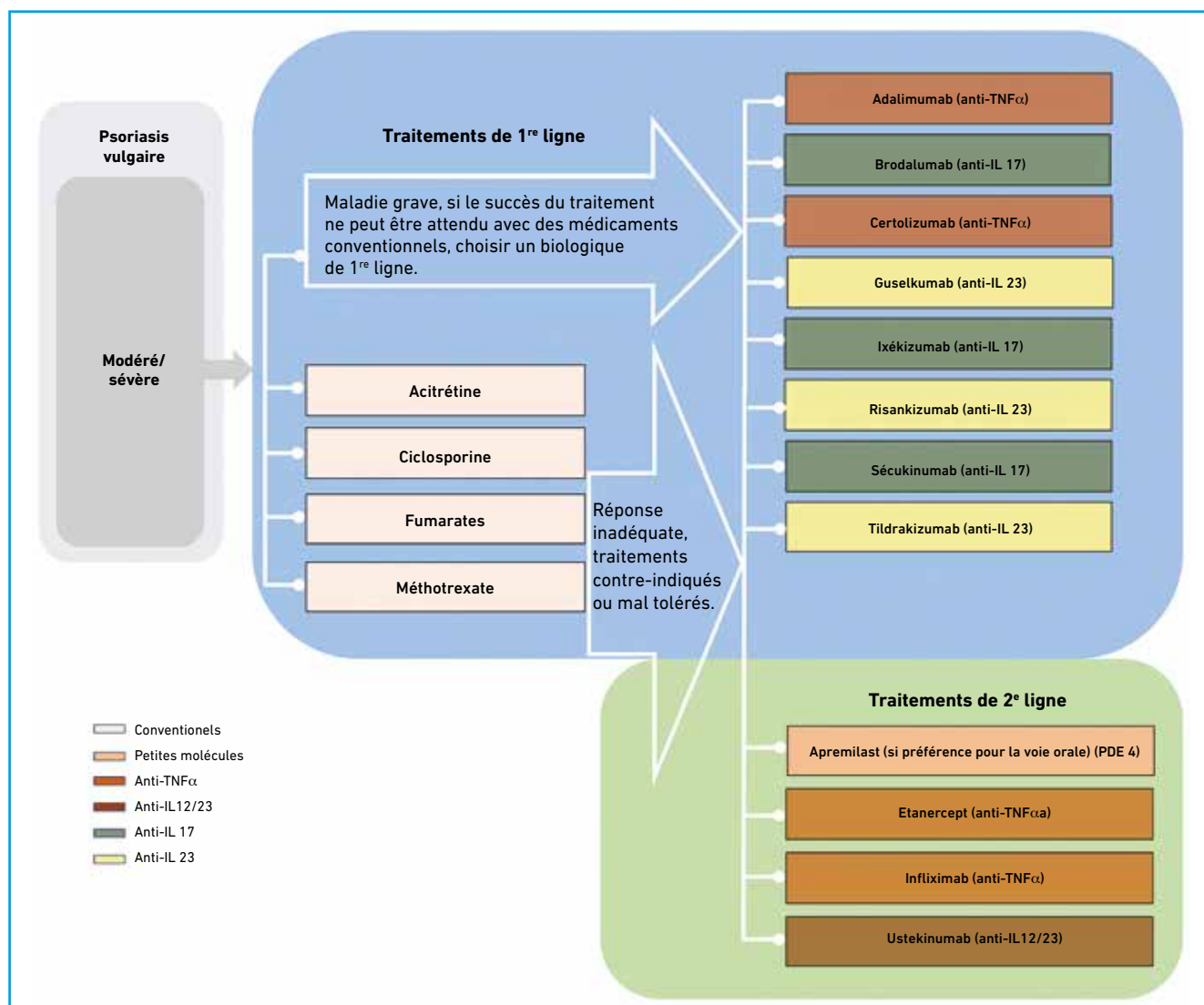


Fig. 3: Vue d'ensemble des options de traitement pour le psoriasis en plaques, classées par le label et approuvées par l'Agence médicale européenne.

AVANCER SE PROJETER SOURIRE



**Inhibiteur
anti-IL-23 SÉLECTIF,
100 % HUMAIN**, indiqué
dans le **psoriasis** et le
rhumatisme psoriasique¹



Une **EFFICACITÉ**
et une **TOLÉRANCE**
confirmées dans
le **PSORIASIS**
jusqu'à **5 ANS**¹



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 **2 ANS**¹

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.

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

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®.

Revue générale

précoce afin, notamment, de prévenir la progression de la maladie.

Dans le rhumatisme psoriasique, l'intérêt du traitement précoce dans une "fenêtre d'opportunité" a été prouvé, permettant de prévenir la progression de la maladie et la destruction osseuse [3, 4] (**fig. 2**).

Dans le psoriasis cutané modéré à sévère, les objectifs de prise en charge sont devenus de plus en plus exigeants, avec notamment des critères d'évaluation d'efficacité clinique plus stringents : obtention d'un PASI 90 ou d'un PASI 100 (vs PASI 75) ou d'un DLQI 0 ou 1 (vs < 3).

Les traitements biologiques à notre disposition permettent de cibler spécifiquement l'inflammation systémique, ce qui pourrait permettre de prévenir des comorbidités futures et de préserver la qualité de vie des patients [5] (**fig. 3**). Dans les recommandations européennes et françaises, les traitements biologiques, jusqu'à il y a quelques mois, étaient réservés aux patients en échec ou en intolérance d'au moins deux traitements systémiques. Le registre BioCAPTURE, entre 2005 et 2015 aux Pays-Bas, montrait que la médiane d'introduction d'un traitement systémique conventionnel était de 11 ans par rapport au début de la maladie et 18,9 ans pour les biologiques [6]. Un raccourcissement de ces délais, outre l'amélioration de la qualité de vie des patients, permettrait sans doute une modification du cours de la maladie.

Rôle des lymphocytes T résidents mémoire

Après blanchiment d'une plaque de psoriasis, des lymphocytes T résidents mémoire persistent dans l'épiderme et le derme des sites précédemment atteints ; ils maintiennent sur le long terme une capacité de réactivation inflammatoire, source d'entretien et de récurrence des lésions [7]. L'utilisation de molécules, ciblant spécifiquement les cytokines

impliquées dans l'inflammation et le recrutement des lymphocytes, pourrait moduler le nombre et la fonctionnalité des lymphocytes T mémoire résidents (Trm) qui persistent et ainsi impacter l'évolution naturelle de la maladie. Des données récentes suggèrent que l'IL 23 serait impliquée dans la différenciation et la survie des Trm pathologiques.

Plusieurs études cliniques se sont intéressées au traitement de patients ayant un psoriasis d'évolution récente et de leur réponse aux traitements.

Étude GUIDE

Il s'agit d'une étude de phase IIIb, randomisée, en double aveugle, en cours en Allemagne et en France, qui vise à évaluer l'impact du blocage précoce de l'IL 23 par le guselkumab.

Elle a inclus 880 patients atteints de psoriasis modéré à sévère avec une durée d'évolution de la maladie ≤ 2 ans pour 40 % d'entre eux. Sa première partie avait pour objectif d'identifier les "super répondeurs" (SR) définis par l'obtention et le maintien d'un PASI 100 ou PASI absolu à 0 entre S 20 et S 28 après administration de 100 mg de GUS à S 0, 4, 12 et 20.

POINTS FORTS

- Intérêt d'un traitement précoce du psoriasis pour éviter l'effet cumulatif du fardeau de la maladie.
- Rôle des lymphocytes T résidents mémoire persistants dans la peau après blanchiment dans les rechutes.
- Un traitement précoce et/ou intensif permettrait de moduler ces lymphocytes T mémoire avec un impact positif sur le cours de la maladie.
- Plusieurs études en cours montrent une efficacité accrue des traitements chez les patients ayant une évolution récente de la maladie.

Entre S 20 et S 28, 34,4 % des patients étaient SR, avec une répartition significativement différente selon l'ancienneté de la maladie : 43,7 % pour une durée d'évolution ≤ 2 ans, vs 28,1 % en cas d'ancienneté > 2 ans. En analyse multivariée, une évolution ≤ 2 ans était un facteur indépendant associé à une "super réponse". En revanche, chaque année supplémentaire en âge à l'inclusion, chaque kg/m² de plus de l'IMC et un antécédent de traitement antérieur par biologique diminuait la probabilité d'être SR [8].

La deuxième partie de l'étude, entre S 28 et S 60, s'est attachée à évaluer l'efficacité de l'espacement de dose du GUS chez les super répondeurs. En effet, ceux-ci étaient randomisés en deux bras : un bras avec injection toutes les 8 semaines (W8) et l'autre toutes les 16 semaines (W16). Le bras W16 montrait un taux de réponse PASI < 3 non inférieur au bras W8 chez les patients SR à la semaine 68 (respectivement 91,9 % et 92,6 %). Si l'on considère un PASI 0, celui-ci reste maintenu à S 68 chez un grand nombre de patients (69,1 %) dans le bras W16, néanmoins numériquement moins important que dans le groupe W8 81,1 %. Le maintien d'un DLQI 0/1 est également observé chez un grand nombre de patients dans les deux bras (W8 : 83,1 %, W16 : 77,9 %) [8].

**ILUMETRI®**

tildrakizumab | 100 mg | 200 mg

solution injectable en seringue pré-remplie

Choix facile, bien-être durable¹⁻⁵

**NOUVEAU DOSAGE
ILUMETRI® 200 MG**

ILUMETRI® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique¹.

Place dans la stratégie thérapeutique⁶ :

Traitement systémique de 2^{ème} ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) après une première ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie.

La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la SFD (2019). La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

ILUMETRI® : Remb Séc Soc à 65 % et Coll.

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

Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr et/ou sur le site de l'EMA : www.ema.europa.eu

Liste I

Uniquement sur ordonnance.

Respecter les doses prescrites. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie et en médecine interne.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit ILUMETRI®, janvier 2023. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_fr.pdf **2.** Reich K, *et al.* Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390(10091):276-88. **3.** Reich K, *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(3):605-617. **4.** Avis de la Commission de la Transparence ILUMETRI® du 11 juillet 2022. **5.** Thaci D, *et al.* Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate to severe psoriasis: pooled analyses of two randomised phase 3 clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) *Br J Dermatol.* 2021. **6.** ILUMETRI® JO du 08/04/2023. Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=GFAP7EBRI-EInNFUXwSwMvBxp9otGI_zchVsdMj84N4=

23/01/69596271/PM/014/ILUM-04-2023

Revue générale

La 3^e partie, pour laquelle les résultats ne sont pas encore disponibles, s'intéressera à l'arrêt de traitement chez les patients qui maintiennent un PASI ≤ 3 à partir de S 68. Les patients seront ré-évalués jusqu'à S 220 afin de comparer dans les deux bras la durée de la réponse thérapeutique.

De façon parallèle à ces différentes phases cliniques, une étude mécanistique est réalisée avec biopsies cutanées permettant d'étudier l'expression génique, caractérisation spatiale/phénotypique et cellulaires permettant de mieux analyser les mécanismes d'action du GUS. Il sera notamment intéressant de découvrir la cinétique d'expression des Trm et cytokines inflammatoires en fonction de l'ancienneté du psoriasis et de la réponse au traitement.

■ Étude Step-In

Il s'agit d'une étude de phase IV, randomisée, multicentrique qui vise à comprendre le potentiel de modification de la maladie chez les patients ayant un psoriasis d'évolution récente et traité par sécukinumab (SCK) [9]. Dans cette étude, 196 patients ont été inclus. Les patients ayant un psoriasis évoluant depuis moins de 12 mois ont été randomisés, soit dans un bras traitement par UVB TL01, soit dans un bras SCK 300 mg S 0, 1, 2, 3, 4, puis toutes les 4 semaines jusqu'à S 52. Les patients ayant un psoriasis évoluant depuis plus de 5 ans reçoivent le SCK selon les mêmes modalités. Une étude mécanistique est réalisée de façon parallèle afin d'identifier les modifications immunologiques et l'évolution des lymphocytes Trm.

Les premiers résultats disponibles [10] montrent que 91,1 % des patients ayant un psoriasis évoluant depuis moins de 12 mois traités par SCK atteignent un PASI 90 à S 52, vs 42,3 % pour le bras UVB TL01. Concernant le PASI 100, on l'obtient chez 68,8 % des patients dans le bras SCK vs 22,4 %. De façon non sur-

prenante, le SCK s'est avéré supérieur à l'UVB TL01 dans le traitement du psoriasis modéré à sévère nouvellement diagnostiqué. Ce qui est notable est le haut niveau de réponse observé par rapport aux autres études de phase III de développement du SCK, suggérant éventuellement un niveau d'efficacité supérieur s'il est utilisé dans la première année de la maladie. Ces résultats sont à interpréter à la lumière des résultats de l'étude mécanistique et du suivi à plus long terme (S 208) après arrêt du traitement.

■ Traiter fort

Toujours dans l'idée d'influencer le cours de la maladie en essayant de réguler les LTrm, une étude de phase II, KNOCK OUT [11], preuve de concept, est en cours avec le risankizumab (RSK). Il s'agit cette fois-ci d'administrer le traitement biologique à de fortes doses. Vingt patients ont été recrutés dans cet essai avec, pour critère d'inclusion, un psoriasis modéré à sévère stable depuis au moins 6 mois. Les patients sont randomisés en un bras 300 mg (= 2 fois la dose AMM) et un bras 600 mg (= 4 fois la dose AMM) administrés à S 0, 4 et 16. Le critère primaire est l'évaluation comparative du nombre et de la fonction des LTrm à l'inclusion et à S 52. Les critères secondaires sont l'obtention du PASI 100 et les données de tolérance. Les résultats sont attendus pour décembre 2023.

Nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de l'ensemble des résultats cliniques et biologiques permettant de conclure de façon formelle à l'impact d'un traitement précoce ou intensif du psoriasis dans l'évolution de la maladie à la fois cutanée et articulaire.

Néanmoins, depuis plusieurs années, on sait grâce à de nombreuses études de phase III ou de vie réelle (par exemple PSO-BIO-REAL [12], BioCAPTURE [13]) qu'un patient atteint de psoriasis modéré à sévère, naïf de traitement préalable par biothérapie, aura globalement

une meilleure réponse au traitement qu'un patient préalablement traité par biothérapie.

Plusieurs études d'allègement de traitement ont également été menées (dont GUIDE) avec des résultats hétérogènes selon les molécules testées. Une étude randomisée de non-infériorité BeneBio est d'ailleurs en cours aux Pays-Bas, s'intéressant aux espacements de doses des biologiques de nouvelle génération (anti IL17 et anti IL23).

Depuis 2021 en France, nous avons la possibilité d'utiliser l'éta nercept, l'infliximab, l'adalimumab et l'ustékinumab en 2^e ligne de traitement systémique, après échec, intolérance ou contre-indication à un traitement systémique conventionnel. Depuis juillet 2022, la commission de transparence a étendu cet accès aux anti IL17 (sécukinumab, ixékizumab, brodalumab) et anti IL23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) [15]. Le bimékizumab, non disponible en France à la date de l'arrêt, doit être ré-évalué prochainement. Cette modification de la stratégie thérapeutique devrait permettre un accès plus précoce aux biologiques et diminuer l'intervalle entre le début de la maladie et la mise en route d'un traitement adapté.

Les récentes recommandations européennes de prise en charge du psoriasis modéré à sévère [16] vont également dans ce sens avec la possibilité d'envisager un traitement biologique dès la première ligne dans le cas où le bénéfice attendu d'un traitement systémique conventionnel ne serait pas suffisant au regard de la sévérité du psoriasis. Une actualisation des recommandations françaises de 2018 est attendue prochainement et modifiera sans doute la stratégie thérapeutique actuelle pour un accès plus précoce aux biologiques.

Nous nous situons dans une nouvelle ère de la prise en charge thérapeutique du psoriasis modéré à sévère, avec proba-

blement une modification globale de la santé de nos patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. KIMBALL AB, GIELER U, LINDER D *et al.* Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:989-1004.
2. OMS. Global report on psoriasis, 2016.
3. VAN NIES JA, KRABBE A, SCHOONES JW *et al.* What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:861-870.
4. CARTER LM, MCGONAGLE D, VITAL EM *et al.* Applying early intervention strategies to autoimmune skin diseases. is the window of opportunity preclinical? a dermato-rheumatology perspective. *J Invest Dermatol*, 2022;142:944-9504. KORMAN NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol*, 2020;182:840-848.
5. KLIJN SL, VAN DEN REEK JMPA, VAN DE WETERING G *et al.* Biologic treatment sequences for plaque psoriasis: a cost-utility analysis based on 10 years of Dutch real-world evidence from BioCAPTURE. *Br J Dermatol*, 2018;178:1181-1189.
6. OWZARZCZYK SACZONEK A, KRAJEWSKA-WŁODARCZYK M, KASPROWICZ-FURMAŃCZYK M *et al.* Immunological Memory of Psoriatic Lesions. *Int J Mol Sci*, 2020;21:625.
7. EYERICH K, WEISENSEEL P, PINTER A *et al.* IL-23 blockade with guselkumab potentially modifies psoriasis pathogenesis: rationale and study protocol of a phase 3b, randomised, double-blind, multicentre study in participants with moderate-to-severe plaque-type psoriasis (GUIDE). *BMJ Open*, 2021;11:e049822.
8. SHÁKEL K *et al.* AAD 2022, Boston, poster 33830.
9. IVERSEN L, EIDSMO L, AUSTAD J *et al.* Secukinumab treatment in new-onset psoriasis: aiming to understand the potential for disease modification - rationale and design of the randomized, multicenter STEPIn study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1930-1939.
10. IVERSEN *et al.* e-Poster number: P1518, EADV 2022.
11. www.clinicaltrials.com
12. SENESCHAL J, LACOUR JP, BEWLEY A *et al.* A multinational, prospective, observational study to estimate complete skin clearance in patients with moderate-to-severe plaque PSOriasis treated with BIOlogics in a REAL world setting (PSO-BIO-REAL). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2566-2573.
13. ZWEEGERS J, GROENEWOUD JMM, VAN DEN REEK JMPA *et al.* Comparison of the 1- and 5-year effectiveness of adalimumab, etanercept and ustekinumab in patients with psoriasis in daily clinical practice: results from the prospective BioCAPTURE registry. *Br J Dermatol*, 2017;176:1001-1009.
14. VAN DER SCHOOT LS, VAN DEN REEK JMPA, GRINE L *et al.* Dose reduction of the new generation biologics (IL-17 and IL-23 inhibitors) in psoriasis: study protocol for an international, pragmatic, multicenter, randomized, controlled, non-inferiority study-the BeNeBio study. *Trials*, 2021;22:707.
15. Arrêté du 11/07/2022 de la commission de transparence, HAS.
16. NAST A, SMITH C, SPULS PI *et al.* EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2461-2498.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: AbbVie, Almirall, Amgen, BMS, Janssen, Léo Pharma, Lilly, Novartis, UCB.

I Revues générales

Dermatologie sur peau noire : principaux pièges diagnostiques

RÉSUMÉ : Sur peau noire, de nombreuses dermatoses ont une présentation sémiologique particulière. L'hyperchromie ou l'aspect grisâtre remplacent souvent l'érythème. Certaines dermatoses inflammatoires ont des présentations particulières comme le lupus discoïde, la dermatomyosite avec son éruption pigmentée zébrée, la sclérodermie et ses dépigmentations vitiligoïdes mouchetées. Les lésions maculeuses hypochromiques doivent être distinguées : pityriasis versicolor, dyschromie créole, dartres, mycosis fongoïde et lèpre. Les lésions physiologiques ou particularités ethniques, telles que mélanonychies, pigmentations palmoplantaires, *dermatosis papulosa nigra* et kératose ponctuée des plis palmaires, méritent d'être connues afin de les différencier respectivement des mélanomes unguéaux ou acraux, carcinomes basocellulaires tatoués ou verrues.



E. BAUBION

Service de Dermatologie, CHU de Martinique, FORT-DE-FRANCE.

Sur peau noire, de nombreuses dermatoses ont une présentation sémiologique particulière qui peut dérouter un praticien peu habitué. Les réactions dyschromiques sont importantes sur peau foncée. L'érythème est très souvent absent et remplacé par une hyperpigmentation, un aspect violacé ou grisâtre ce qui peut rendre le diagnostic difficile ou fausser l'évaluation de la gravité.

Nous présenterons les dermatoses courantes spécifiques des peaux noires qui nécessitent d'être connues et celles ayant une sémiologie particulière.

■ Physiopathologie de la pigmentation

Le principal déterminant de la couleur de la peau est la mélanine qui provient de la transformation enzymatique de la tyrosinase. La proportion d'eumélanine et de phéomélanine varie en fonction du phototype génétiquement programmé et de l'exposition solaire. Contrairement à

la peau blanche contenant principalement des phéomélanines, les mélanosomes de la peau noire comportent plutôt de l'eumélanine.

Ils sont beaucoup plus nombreux et de taille plus importante. N'étant pratiquement pas dégradés dans le cytoplasme des kératinocytes, ils peuvent parvenir intacts jusque dans la couche cornée.

De ce fait, l'érythème, qui correspond à une vasodilatation dermique, peut être difficile, voire impossible à identifier sur peau noire [1].

■ Les dyschromies

Les dyschromies sont très fréquentes sur peau noire, en phase active de la dermatose ou secondairement, en phase post-inflammatoire (**tableaux I et II**).

Certaines dermatoses ont simultanément des lésions hyper ou hypochromiques (lupus discoïde, eczéma chronique lichénifié, etc.). Une même dermatose

Causes d'achromie sur peau noire	Causes d'hypochromie sur peau noire
Albinisme oculocutané Piébalisme Hamartome anémique, achromique Sclérose tubéreuse de Bourneville Vitiligo Hypomélanose idiopathique en gouttes Onchocercose ("peau de léopard") Lichen scléreux Lupus discoïde Sclérodermie Maladie de Vogt Koyanagi Harada Achromies post-lésionnelles : <i>bulles, brûlures, ulcères, cryothérapie</i>	Hypomélanose maculeuse confluyente et progressive (dyschromie créole) Lèpre Pityriasis versicolor achromiant Dermite séborrhéique Dermatophyties Syphilis secondaire ("collier de Vénus") Pinta/Pian Verrues planes Épidermodysplasie verruciforme Pityriasis rosé de Gibert Eczématides achromiantes Lichen striatus Sarcoïdose Psoriasis Parapsoriasis en gouttes Eczéma Morphées Toxidermies Halonævus Sarcoïdose Kwashiorkor Mycosis fongoïde Dermite irritative Iatrogène ("dépigmentant") : <i>hydroquinone, dermocorticoïdes, rétinoïdes, peroxyde de benzoyle, mercuriels.</i>

Tableau I : Causes des hypochromies et achromies.

Causes d'hyperchromie sur peau noire	
Tache mongolique Nævus de Ota, nævus de Ito Neurofibromatose de von Recklinghausen : <i>taches café-au-lait, lentigines</i> Nævus de Becker Macules pigmentées palmoplantaires Dermatosis papulosa nigra Hypermélanoses acquises infectieuses Érythème noueux lépreux Pityriasis versicolor nigricans Dermatophyties, tinea nigra Syphilis secondaire (syphilides palmoplantaires) Pinta, Pian, Bejel Onchocercose Kala-Azar Séquelles dyschromiques d'impétigo Exanthème viral ou bactérien Hypermélanose diffuse du VIH Épidermodysplasie verruciforme Eczémas Photo-allergie ("dermite des parfums"), dermatite atopique Phytophotodermatose ("dermite des prés") Prurigo Acné Lichen plan Lichen actinique Lichen pigmentogène Lichen striatus Mélaninose dermique Lichénification Pityriasis rosé de Gibert Psoriasis Morphées	Amylose Pityriasis rotunda Dermatoses bulleuses : <i>pemphigus, porphyrie cutanée tardive, incontinentia pigmenti...</i> Toxidermies : <i>érythème pigmenté fixe, érythème polymorphe, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson</i> Mélasma Dermatose cendrée Lupus Sclérodermie Dermatomyosite (éruption zébrée caractéristique) Érythème noueux (sarcoïdose, tuberculose, streptocoque...) Vascularite Carence protéique : <i>syndrome néphrotique, entéropathies exsudatives, sprue, syndromes de malabsorption</i> Pellagre Hypovitaminose B12 Scorbut Insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison) Hémochromatose Hyperthyroïdie Mastocytose Mélanose de friction (grattage excessif), brûlure Dermite des chauffeuses Ultraviolets Iatrogène : <i>arsenic, antipaludéens de synthèse, psoralène, cyclines, rifampicine, clofazimine, amiodarone, phénothiazine, chimiothérapie, métaux</i> Ochronose exogène à l'hydroquinone Frottement chronique Dermite irritative Tic de léchage Cicatrice Chéloïde

Tableau II : Causes des hyperchromies.

Revue générale

peut également se présenter soit sur un versant hypo ou hyperchromique (*pityriasis versicolor*).

On retrouve très souvent sur peau noire des séquelles pigmentaires.

Au cours de la réponse inflammatoire, les mélanocytes subissent de nombreux stimuli qui déclenchent la production de mélanine avec transfert du pigment excédentaire vers les kératinocytes voisins et entraînent une hyperpigmentation post-inflammatoire (HPI).

L'HPI dermique (aspect bleu-gris) résulte de l'inflammation induite par les dommages des kératinocytes basaux qui libèrent la mélanine. Le pigment libre est alors phagocyté par les macrophages formant les mélanophages situés dans le derme superficiel [1, 2].

Les HPI, souvent affichantes, ont un impact important sur la qualité de vie des patients et sont un motif fréquent de consultation (HPI liées à l'acné, au prurigo, etc.).

Souvent on retrouve simultanément des lésions actives et des séquelles pigmentées. Il est parfois difficile de distinguer la phase active hyperchromique de la phase séquellaire et une biopsie peut être justifiée (lichen plan pigmentaire).

Les hypochromies ont un mécanisme variable [3]:

- destruction des mélanocytes: vitiligo, lupus discoïde, brûlures, etc.;
- accélération du *turn-over* épidermique empêchant l'imprégnation normale des cellules malpighiennes par la mélanine: dermite séborrhéique (**fig. 1**), psoriasis (**fig. 2**), dartres, etc.;
- inhibition de la mélanogenèse: causes médicamenteuses, *pityriasis versicolor*, affections granulomateuses;
- décapage de l'épiderme: dermite du siège, dermite caustique.

Contrairement à l'érythème, l'hypochromie ou l'achromie sont facilement



Fig. 1 : Dermite séborrhéique.



Fig. 2 : Psoriasis avec lésions hypochromiques.

mises en évidence sur peau noire. La liste des dermatoses achromiantes est plus restreinte que les hypochromiantes. L'achromie mouchetée, liée à la persistance périfolliculaire de mélanine, est une variante sémiologique importante à connaître puisqu'elle n'est observée que dans de rares affections: vitiligo, onchocercose, et sclérodémie systémique.

L'aspect grisâtre ou ardoisé est fréquent dans de nombreuses dermatoses inflammatoires comme le lichen plan, le psoriasis (**fig. 3**), la dermatite atopique (**fig. 4**), la dermatose cendrée et dans les érythrodermies (quelle que soit l'étiologie). L'absence d'érythème dans ces pathologies peut faire sous-évaluer la gravité et l'activité.



Fig. 3 : Psoriasis avec squames grisâtres.



Fig. 4 : Dermite atopique.

Dermatoses inflammatoires : les principaux pièges

Le lichen plan pigmentaire (LPP) est une forme de lichen particulièrement fréquente sur peau foncée, rare chez les Caucasiens. Les lésions hyperpigmentées, voire bleutées, surviennent assez brutalement avec des zones de prédilection (visage et cou). Il existe des formes inversées, réticulaires, périfolliculaires et des formes diffuses [4]. Il est souvent très difficile de différencier un LPP actif d'une pigmentation post-inflammatoire. Une biopsie peut alors être intéressante afin de préciser l'activité de la dermatose. Le LPP peut être également facilement confondu avec un mélasma. Celui-ci, de couleur marron, a des bordures plus émietées (**fig. 5**).

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie

vous invite à voir ou à revoir

EN DIFFÉRÉ la webconférence

DERMATITE ATOPIQUE/PRURIGO : LA RÉVOLUTION EN MARCHÉ

Sous la présidence du Pr Jean-David Bouaziz



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



► Synthèse de la révolution dans la dermatite atopique

Dr Ziad Reguiaï, Bezannes



► Prurigo : la nouvelle révolution

Pr Jean-David Bouaziz, Paris

Inscription obligatoire.
Webconférence réservée aux professionnels de santé.



Revue générale



Fig. 5 : A : mélasma. B : lichen plan pigmentaire.

L'ABNOM (*Acquired bilateral nævus of ota-like macules*) est une mélanocytose dermique acquise qui se manifeste par des macules pigmentées du visage. Il constitue également l'un des autres diagnostics différentiels du LPP. Une biopsie peut être intéressante afin d'étayer le diagnostic car l'ABNOM est accessible à un traitement laser.

La dermatomyosite présente une caractéristique clinique notable : le “zebra-like erythema”, exceptionnellement décrit sur peau blanche, semble beaucoup plus fréquent sur les peaux pigmentées. Les lésions zébrées sont maculeuses hyperpigmentées ou violacées et situées sur les zones photo-exposées (fig. 6). Ce signe est parfois la seule manifestation cutanée de la dermatomyosite. L'œdème



Fig. 6 : Dermatomyosite : pigmentation zébrée.

palpébral est le plus souvent peu visible, hyperpigmenté et non violine, parfois difficilement distinguable de l'hyperpigmentation peri-orbitaire, fréquente et physiologique sur peau noire [5].

Le lichen scléro-atrophique génital est un piège diagnostique lorsqu'il est récent et peu symptomatique. En effet, il peut être pris à tort pour un vitiligo puisque l'un des premiers signes est la dépigmentation (fig. 7). Il est donc

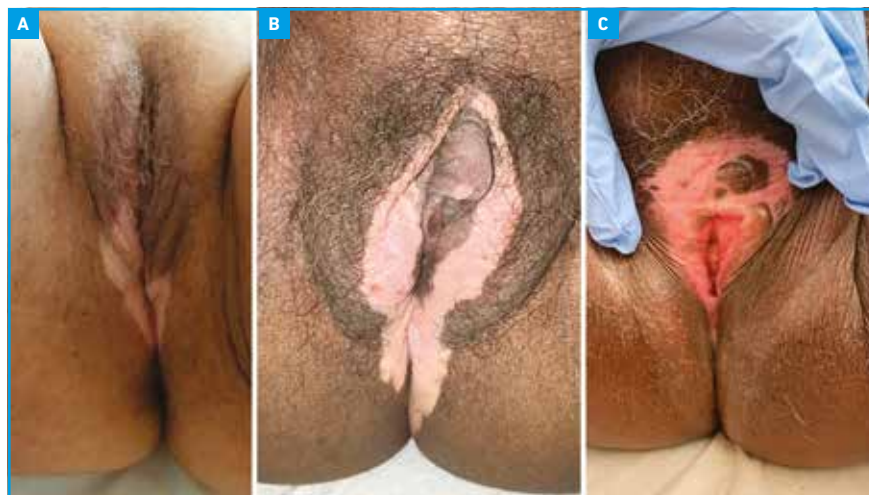


Fig. 7 : Lésions achromiques génitales : A : vitiligo B : lichen scléro-atrophique débutant. C : lichen scléro-atrophique évolué.

important devant une suspicion de vitiligo génital de rechercher un prurit, des érosions, des zones érythémateuses ou purpuriques.

Le lupus érythémateux discoïde, plus fréquent sur peau noire, a des particularités sémiologiques avec notamment sa localisation aux oreilles (conque et conduit auditif externe), fréquente et caractéristique. Le cuir chevelu est également une localisation classique. Les lésions actives sont souvent violacées ou hyperpigmentées avec un renforcement périphérique kératosique. Le centre de la lésion est souvent atrophique, hypo ou achromique (fig. 8) [6].



Fig. 8 : Lupus discoïde.



Fig. 9 : Sclérodémie: dépigmentation mouchetée vitiligoïde.

La sclérodémie systémique présente des particularités sémiologiques sur peau foncée. La dépigmentation vitiligoïde mouchetée est caractéristique. Elle touche principalement le visage (zone séborrhéique le plus souvent), le haut du tronc, les membres ou peut être diffuse (**fig. 9**). Devant une hypopigmentation mouchetée, qui peut être la seule plainte du patient, il faut rechercher une acrosclérose. Notons que les télangiectasies sont moins visibles sur les peaux très foncées [7].



Fig. 10 : Mélanonychies. **A :** mélanome. **B :** mélanonychies physiologiques. **C :** mélanonychies fongiques (*Scytalidium hyalinum*). **D :** nævus.

POINTS FORTS

- L'absence d'érythème est fréquente sur peau noire.
- Certaines entités décrites sur peau blanche ont des particularités sur peau noire: lupus discoïde, dermatomyosite, sclérodémie, dermatite atopique.
- L'hyperpigmentation n'est pas seulement présente en phase post-inflammatoire. Elle peut être présente en phase active.
- Les lésions maculeuses hypochromiques ont de multiples étiologies qui méritent d'être connues: *pityriasis versicolor*, mycosis fongoïde, eczématide achromiante, hypopigmentation maculeuse séborrhéique, hypomélanose maculeuse confluyente progressive, lèpre.

■ Mélanonychies

Les mélanonychies sont très fréquentes sur peau noire (**fig. 10**) [8].

Les mélanonychies longitudinales ethniques touchent près de 70 % des sujets à peau noire. Elles sont le plus souvent polydactyliques, fines ou diffuses, rectilignes, homogènes, sans atteinte de la peau péri-unguéale. La tablette est généralement intacte.

Elles sont liées à une prolifération bénigne des mélanocytes (lentigos ou nævus).

Lorsque la mélanonychie est large et irrégulière avec un signe de Hutchinson, il faut savoir évoquer un mélanome.

Enfin, les mélanonychies fongiques sont fréquentes en milieu tropical et principalement dues à des dermatophytes et des moisissures. Elles sont souvent associées à d'autres symptômes qu'il faudra rechercher: intertrigo, onychodystrophie, paronychie, kératodermie, desquamation fine. Un prélèvement mycologique devra être réalisé.

■ Pigmentations acrales

Sur peau noire, les pigmentations palmaires et plantaires physiologiques sont fréquentes. Il peut s'agir de taches arrondies le plus souvent infracentimétriques, ou d'une pigmentation diffuse ou localisée dans les plis de flexion. Elles sont le plus souvent banales et correspondent à des pigmentations épidermiques, lentigos ou nævi nævocellulaires. Leur caractère purement maculeux les différencie de la syphilis secondaire, qui, sur peau pigmentée, n'a pas l'aspect cuivré typique.

Revue générale

Il est parfois difficile de différencier une naevus acral d'un mélanome. Les mélanomes plantaires sont souvent étendus et inhomogènes (**fig. 11**).

Les données des mélanomes sur peau foncée s'accordent sur une incidence plus faible, une apparition à un âge plus élevé, une localisation acrale majoritairement, un sous-type principalement acro-lentigineux, un indice de Breslow élevé, un diagnostic à un stade souvent plus avancé et un taux de survie inférieur à 5 ans. [9]

Macules hypochromiques

Les lésions maculeuses hypochromiques sur peau noire peuvent correspondre à diverses étiologies qu'il faut connaître. Certaines sont très ressemblantes : une analyse sémiologique fine et un bon interrogatoire permettront de distinguer un *pityriasis versicolor* d'eczématides achromiantes, d'un vitiligo minor, d'un mycosis fongoïde, d'une hypomélanose maculeuse confluyente et progressive ou d'une maladie de Hansen (**fig. 12**).

Le *pityriasis versicolor* (PV) hypochromique est facilement reconnaissable à la disposition des lésions (haut du tronc, épaules) et à la présence d'une très fine desquamation lors du frottement des lésions. On observe une fluorescence jaunâtre à la lampe de Wood.

L'hypopigmentation maculeuse séborrhéique est une nouvelle entité, considérée jusqu'alors comme une forme de vitiligo hypochromique et dénommée *vitiligo minor*. Sa physiopathologie demeure encore inconnue (rôle du *Malassezia*?). Elle survient sur les peaux noires avec des lésions souvent annulaires, centimétriques, symétriques, localisées préférentiellement aux zones séborrhéiques de la face, du tronc et sur le cuir chevelu [10].

Souvent confondue avec un PV, l'hypomélanose maculeuse confluyente



Fig. 11 : Pigmentations acrales. **A :** taches ethniques et lentigos. **B :** naevus. **C :** mélanome. **D :** syphilis secondaire.



Fig. 12 : Macules hypochromiques. **A :** dartses. **B :** hypomélanose maculeuse confluyente progressive (dyschromie créole). **C :** lèpre tuberculoïde (lésions hypoesthésiques). **D :** mycosis fongoïde. **E :** pityriasis versicolor. **F :** hypopigmentation maculeuse séborrhéique (vitiligo minor).

progressive (ou dyschromie créole) est caractérisée par des macules hypopigmentées non squameuses, localisées sur le tronc (dos principalement) et parfois la racine des membres. Elle touche l'adolescent et l'adulte jeune. L'étiologie est inconnue mais certains incriminent

le *Propionibacterium acnes*. L'évolution est imprévisible : des régressions en 3 à 5 ans sont décrites ainsi qu'une stabilisation, voire une aggravation progressive des lésions. Il n'y a pas de consensus quant à la prise en charge thérapeutique. La photothérapie, le peroxyde de



Fig. 13 : lésions kératosiques hyperpigmentées. **A :** DPN et CBC tatoué (flèche). **B :** DPN. **C et F :** Kératoses séborrhéiques. **D et E :** CBC tatoué.

benzoyl, la clindamycine topique ou les tétracyclines *per os* ont été proposés [11].

Le mycosis fongoïde (MF) doit être évoqué devant toute lésion maculeuse hypochromique plus ou moins squameuse du tronc et de la racine des membres sur peau noire. En effet, sur phototype foncé, le MF a une forme hypochromique dans 50 % des cas. Le diagnostic est plus difficile (il nécessite en moyenne 2,5 biopsies). Le pronostic de cette forme hypochromique semble être meilleur que celui de la forme classique. Enfin, ces macules hypochromiques peuvent coexister avec des lésions plus classiques, érythémateuses ou violacées [12].

Il est indispensable de rechercher une hypoesthésie sur toute lésion maculeuse hypochromique afin d'éliminer une lèpre (forme tuberculoïde).

■ Dermatosi papulosa nigra

La *dermatosis papulosa nigra* (DPN) est très fréquente sur peau noire (30 à 70 % des Afro-Américains et environ 40 % des Africains). Les lésions sont papuleuses,

kératosiques, pigmentées et mesurent de 1 à 5 mm, pouvant confluer en nappes. Elles sont localisées sur le visage, le cou et la partie supérieure du tronc. Cette dermatose est considérée comme une variante de la kératose séborrhéique, compte tenu de ses similitudes histologiques (papillomatose modérée, acanthose et hyperkératose) [13].

Les lésions de DPN sont bénignes, sans potentiel malin mais entraînent parfois un préjudice esthétique marqué.

Les DPN et les kératoses séborrhéiques sont les deux diagnostics différentiels du carcinome basocellulaire (CBC) tatoué (**fig. 13**). Rare sur peau noire, celui-ci est le plus souvent pigmenté et localisé à l'extrémité céphalique [14].

■ Kératose ponctuée des plis palmaires (KPPP)

Parfois prise à tort pour des verrues, la KPPP se manifeste par des dépressions arrondies de 1 à 2 mm de diamètre, creusées dans la couche cornée des plis palmaires (**fig. 14**). L'atteinte plantaire



Fig. 14 : Kératose ponctuée des plis palmaires.

est, quant à elle, plus rare. Les lésions peuvent être hyperkératosiques. La KPPP est plus fréquente chez l'homme et les travailleurs manuels. Le caractère familial de cette dermatose est inconstamment retrouvé. Il n'y a pas de traitement spécifique. En cas de lésions épaisses ou gênantes, un kératolytique pourra être proposé [15].

BIBLIOGRAPHIE

- MORAND JJ, LIGHTBURNE E. Dermatologie des peaux génétiquement hyperpigmentées (dites "peaux noires"). *EMC*, 2009;98-850-A-10.
- PASSERON T, BALLOTTI R, ORTONNE JP. Mélanogénèse. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cosmétologie*, 2005;50-020-C-10.
- OLUMIDE YM, ODUNOWO BD, ODIASE AO. Depigmentation in black african patients. *International journal of dermatology*, 1990;29:166-174.
- ROBLES-MENDEZ JC *et al.* Lichen planus pigmentosus and its variants: review and update. *Int J Dermatol*, 2018.
- RÍOS G. Retrospective review of the clinical manifestations and outcomes in Puerto Ricans with idiopathic inflammatory myopathies. *J Clin Rheumatol*, 2005;11:153-156.
- DELIGNY C, THOMAS L, DUBREUIL F *et al.* Systemic lupus erythematosus in Martinique: an epidemiologic study. *Rev Med Int*, 2002;23:21-29.
- DELIGNY C, TRUCHETET ME, KAHN V *et al.* Sclérodermie systémique en Martinique: étude épidémiologie et caractéristiques à base de population. *Rev Med Int*, 2009;30:S342-S343.

Revue générale

8. ASTUR MDE M, FARKAS CB, JUNQUEIRA JP *et al.* Reassessing melanonychia striata in phototypes IV, V, and VI Patients. *Dermatol Surg*, 2016;42:183-190.
9. BYRD KM, WILSON DC, HOYLER SS *et al.* Advanced presentation of melanoma in African Americans. *J Am Acad Dermatol*, 2004;50:21-24.
10. KRUEGER L, SAIZAN AL, MEEHAN SA *et al.* Seborrheic macular hypopigmentation: a case series proposing a new pigmentary disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:e361-e362.
11. LEONARD N, KRUEGER S, RASHIGHI M. Successful treatment of progressive macular hypomelanosis. *Dermatol Reports*, 2020;12:8509.
12. GELLER S *et al.* Outcomes and prognostic factors in African American and black patients with mycosis fungoides/ Sézary syndrome : retrospective analysis of 157 patients from a referral cancer center. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:430-439.
13. UWAKWE LN, SOUZA B, SUBASH J *et al.* Dermatitis Papulosa Nigra: a quality of life survey study. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2020;13:17-19.
14. HOGUE L, HARVEY VM. Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma, and Cutaneous Melanoma in Skin of Color Patients. *Dermatol Clin*, 2019;37: 519-526.
15. ALEJO A, CASTELLANOS-ANGARITA A, ARIAS L. Palmar and plantar pits, more than just viral warts. *Skinmed*, 2021;19:310-312.

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

■ Revues générales

Traitements du VIH : mise au point pour le dermatologue

RÉSUMÉ : La prise en charge thérapeutique de l'infection par le VIH est basée sur les antirétroviraux qui inhibent le cycle réplcatif du VIH. Les cibles principales sont trois enzymes virales : la transcriptase inverse avec les inhibiteurs nucléosidiques (INTI) et non nucléosidiques (INNTI), la protéase avec les inhibiteurs de protéase (IP), et l'intégrase avec les inhibiteurs d'intégrase (INI). Il est actuellement largement admis qu'il faut débiter un traitement dès le diagnostic, quel que soit le niveau d'immunodépression du patient. Chez le patient naïf de traitement, les recommandations actuelles sont d'associer deux INTI soit avec un INI, ou avec un INNTI, ou enfin avec un IP boosté ; soit pour la première fois, positionnement d'une bithérapie associant un INI (Dolutegravir) avec un INTI (Lamivudine) en 1^{re} ligne. Au cours du suivi, il faudra optimiser le traitement en le simplifiant ou en l'allégeant, permettant ainsi d'associer un bon contrôle de l'infection, à une qualité de vie conservée, une diminution du coût et une moindre toxicité.



M. MORGAND

Service de Médecine interne,
Hôpital Saint-Antoine, PARIS.

Depuis 1981, avec l'apparition des premiers cas de syndrome d'immunodéficience acquise humaine (SIDA) suivie de la découverte en 1983 du virus de l'immunodéficience acquise (VIH), la prise en charge des patients vivant avec le VIH (PVVIH) a été progressivement transformée. Les antirétroviraux (ARV), en particulier l'avènement des trithérapies comprenant des inhibiteurs de protéase (IP) ou *Highly Active Anti retroviral therapy* (HAART) en 1996, en contrôlant la répllication virale de façon prolongée, ont révolutionné le pronostic de cette infection.

S'il n'existe actuellement pas de thérapeutique permettant d'éradiquer définitivement le virus de l'organisme, l'arsenal thérapeutique s'est grandement élargi, avec une nette diminution des toxicités, et un allègement régulier des schémas thérapeutiques [1].

L'objectif du traitement est d'obtenir une charge virale indétectable, en-deçà

du seuil de la technique (inférieure à 50 copies ARN/mL seuil international), de façon soutenue. Cela permet la restauration de l'immunité et la diminution de la morbi-mortalité individuelle, ainsi que l'absence de transmission interindividuelle.

■ Les principales familles antirétrovirales

Les ARV inhibent le cycle réplcatif du VIH (**fig. 1a**). Les cibles principales sont trois enzymes virales :

- la transcriptase inverse avec les inhibiteurs nucléosidiques (INTI) et non nucléosidiques (INNTI) ;
- la protéase avec les inhibiteurs de protéase (IP) ;
- l'intégrase avec les inhibiteurs d'intégrase (INI) (**fig. 1b**).

Il existe aussi des inhibiteurs d'entrée du virus (inhibiteur de fusion et anti CCR5) et, très récemment, la mise sur le marché d'un

■ Revues générales

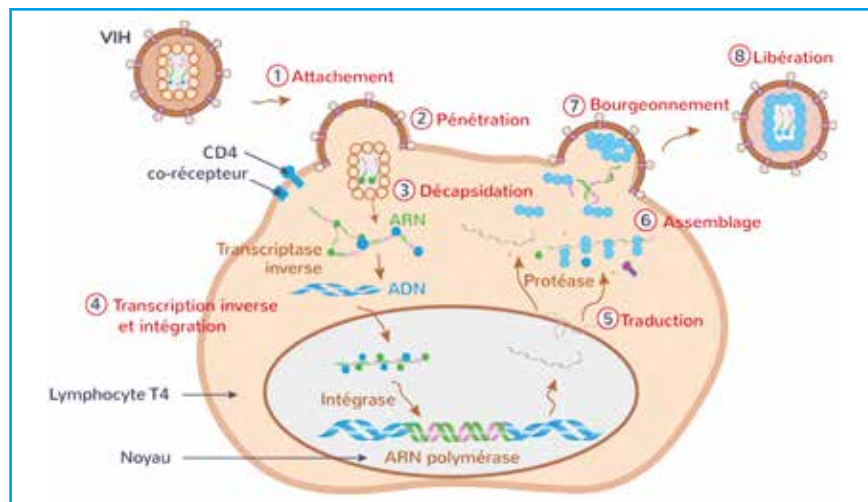


Fig. 1 a: Cycle de réplication du VIH.

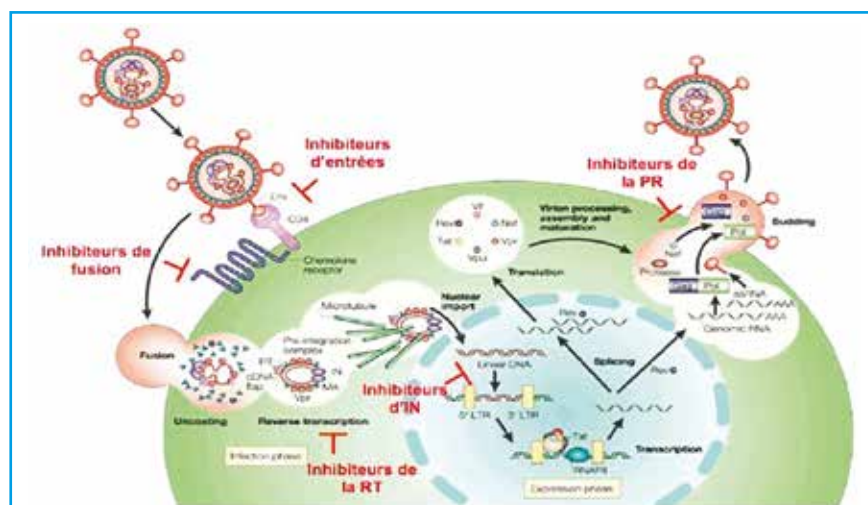


Fig. 1b: Cibles d'actions des antirétroviraux.

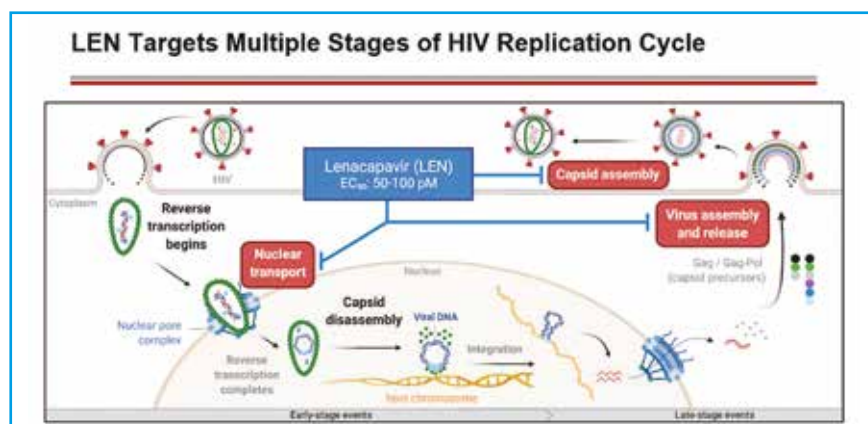


Fig 2: Cibles d'actions du Lenacapavir. D'après [15].

inhibiteur de maturation ayant plusieurs cibles d'action, le lenacapavir (**fig. 2**).

1. Les INTI

Les premières molécules de cette famille possédaient une importante toxicité mitochondriale, mais l'avènement au début des années 2000 de l'abacavir (ABC), de l'emtricitabine (FTC) et du ténofovir fumarate (TDF) a permis de grandement améliorer la tolérance de cette classe médicamenteuse. La molécule la plus récente des INTI est le ténofovir alafénamide (TAF, prodrogue du TDF) qui, par sa forte concentration intracellulaire, permet de s'affranchir de la toxicité tubulaire rénale et osseuse du TDF [2].

Ces molécules restent la base de la majorité des trithérapies, qui sont constituées de deux INTI avec un 3^e agent. Elles sont combinées par paires (ABC-3TC, TDF-FTC, TAF-FTC) (**tableau I**). Certaines associations fixes combinent l'une de ces paires à un 3^e agent, dans des comprimés uniques appelés *single tablet regimens* (STR), permettant de favoriser l'observance. Certains INTI (3TC, FTC, TDF, TAF) sont actifs contre le virus de l'hépatite B (VHB). Il est donc primordial chez les patients co-infectés VIH-VHB de ne pas arrêter intempestivement ces INTI sous peine d'une réactivation brutale du VHB. La barrière génétique de ces molécules est faible (3TC, FTC) ou intermédiaire (ABC, TDF, TAF). Leur profil de tolérance est bon. Les modalités de prescription ainsi que leurs effets secondaires principaux sont résumés dans le **tableau I**.

Sur le plan dermatologique, ils sont peu pourvoyeurs de manifestations, à l'exception de l'ABC, qui peut être responsable de syndrome d'hypersensibilité gravissime. Il survient quasi exclusivement chez les patients porteurs de l'allèle HLA B*5701, qui doit être impérativement recherché avant de pouvoir prescrire cette molécule [3].

Classe thérapeutique (DCI)	Nom commercial	Effets secondaires	Précaution d'emploi/ Mesures associées
INTI			
Fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)	Viread	Néphrotoxicité, tubulopathie proximale Déminéralisation osseuse	DFG < 80 mL/min + néphropathie sous-jacente ou association IP boosté (ritonavir/cobicistat) À éviter si DFG < 50 mL/min Coprescription vitamine D
Tenofovir alafénamide (TAF)	(Disponible uniquement en association en France)		Forte concentration intracellulaire : moins de toxicité rénale/osseuse que TDF
Abacavir (ABC)	Ziagen	Syndrome d'hypersensibilité	Recherche allèle HLA-B*5701 impérative avant prescription Efficacité diminuée si CV > 100 000 copies
Lamivudine (3TC)	Epivir		
Emtricitabine (FTC)	Emtriva		
INNTI		Hypersensibilité (effet classe)	Prévenir les patients
Nevirapine	Viramune		
Efavirenz	Sustiva	Neuropsychiques (cauchemars, vertiges...)	À prendre au coucher
Etravirine	Intelence		
Rilpivirine (RPV)	Edurant	IPP contre-indiqués : diminution concentration RPV	Si besoin anti acide : anti H2 en respectant 12 h d'intervalle. Prise RPV pendant repas
Doravirine (DOR)	Pfelftro	Bonne tolérance	Peu d'interactions médicamenteuses
IP		Tous IP : dyslipidémies, lipodystrophies, rash cutanés, troubles digestifs	À éviter chez patient à haut risque CV
Darunavir (DRV)	Prezista		
Ritonavir	Norvir	Risque interaction médicamenteuse	
INI		Globalement bien toléré mais rares cas d'hypersensibilité, rhabdomyolyse	
Raltegravir (RAL)	Isentress		
Dolutegravir (DTG)	Tivicay	Prise de poids importante possible notamment chez femmes subsaharienne Troubles du sommeil	
Inhibiteur de maturation			
Lenacapavir			

Tableau I : Principaux ARV : DCI, nom commercial, effets secondaires et précautions d'emploi.

2. Les INNTI

L'efavirenz (EFV) et la nevirapine (NVR) sont les plus anciens de cette classe thérapeutique. Puis ont été commercialisés l'etravirine (ETR), la rilpivirine (RPV) et enfin, plus récemment, la doravirine (DOR) [4]. Ils existent en comprimé seul ou en comprimés associés soit à deux INTI, soit à un INI (**tableau II**). Ils ont l'AMM chez le patient naïf et prétraité. À noter que le VIH2 est naturellement résistant aux INNTI. Ils ont comme caractéristiques pharmacologiques d'être inducteurs enzymatiques, responsables d'interactions médicamenteuses et de diminution de concentration plasmatique des médicaments métabolisés par la même voie. La RPV et la DOR sont moins inductrices que les autres. Cette classe thérapeutique a une barrière génétique faible, une seule mutation pouvant suffire à conférer une résistance au traitement et, par résistance croisée, toucher différentes molécules au sein des INNTI. L'ETR et la DOR sont moins impactées par ces mutations que les autres. Pour les modalités de prescription et les principaux effets secondaires, se reporter au **tableau I**.

Ils peuvent tous être responsables de syndrome d'hypersensibilité, dont des manifestations allergiques cutanées potentiellement sévères [5].

3. Les IP

Il s'agit d'une classe thérapeutique puissante et robuste. Leur arrivée sur le marché a permis une réelle diminution des infections opportunistes et de la mortalité, grâce à une restauration immunitaire soutenue. Du fait d'une barrière génétique élevée, cette classe est particulièrement utile lors des problèmes d'observance. En effet, il faut que s'accumule au fil du temps plusieurs mutations avant d'aboutir à une résistance *in vivo*. Ces molécules passent la barrière hémato-méningée et ont des concentrations thérapeutiques dans le LCR. En France, on n'utilise quasiment plus que le darunavir (DRV) qui doit toujours être associé à un inhibiteur

Revue générale

Associations	Nom commercial	Posologies	Recommandations
2 INTI			
TDC-FTC	Truvada	245-200 mg 1 x/j	De préférence avec un repas
ABC-3TC	Kivexa	600-300 mg 1 cp/j	Au cours ou en dehors d'un repas
2 INTI + 1 INNTI			
TDF-FTC-EFV	Atripla	245-200-600 mg 1 cp/j	À jeun, de préférence au coucher
TDF-FTC-RPV	Eviplera	245-200-25 mg 1 cp/j	Au cours d'un repas, même léger
TAF-FTC-RPV	Odefsey	25-200-25 mg 1 cp/j	Au cours d'un repas
TDF-3TC-DOR	Delstrigo	245-300-100 mg 1 cp/j	Au cours ou en dehors d'un repas
2 INTI + 1 INI			
ABC-3TC-DTG	Triumeq	600-300-50 mg 1 cp/j	Au cours ou en dehors d'un repas
TDF-FTC- elvitegravir (EVG)-cobicistat(c)	Stribild	245-200-150-150 1 cp/j	Au cours d'un repas, même léger
TAF-FTC-EVG-c	Genvoya	25-200-150-150 1 cp/j	Au cours d'un repas, même léger
TAF-FTC-bictegravir (BIC)	Biktarvy	25-200-50 1 cp/j	Au cours ou en dehors d'un repas
1 INI + 1 INTI			
DTG-3TC	Dovato	50-300 mg 1 cp/j	Au cours ou en dehors d'un repas
1 INI + 1 INNTI			
DTG-RPV	Juluca	50-25 mg 1 cp/j	À prendre au cours d'un repas riche en graisse
Nouveaux traitements injectables			
INI + INNTI			
Cabotegravir + Rilpivirine	Cabenuva	600/900 mg	Une injection IM de chaque produit tous les mois ou 2 mois, éventuellement précédée d'une dose de charge <i>per os</i> 1 mois

Tableau II : Principales combinaisons d'ARV.

du cytochrome p450 (ritonavir ou cobicistat) pour se trouver en concentration plasmatique suffisante. Ces inhibiteurs du cytochrome P450 sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses qu'il convient de vérifier. Pour les modalités de prescription et les effets secondaires principaux, se reporter au **tableau I**.

Sur le plan dermatologique, ils peuvent être pourvoyeurs de lipodystrophies et de rash cutanés [5].

4. Les INI

Il s'agit d'une famille d'antirétroviraux puissante, permettant une décroissance de la charge virale très rapide, très utile pour diminuer le risque de contamination. Le raltegravir, INI de 1^{re} génération est notamment utilisé chez la femme enceinte en cas de diagnostic tardif pendant la grossesse pour accélérer la décroissance de la charge virale [6]. Arrivées plus récemment sur le marché que les autres ARV, ces molécules restent souvent efficaces quand le virus a acquis

des résistances contre les autres classes. Le dolutegravir et le bictegravir, INI de 2^e génération font partie des traitements le plus souvent proposés actuellement en STR, en association en particulier avec deux INTI, ou en allègement thérapeutique sous forme de bithérapie [7-8] (**tableau II**). La barrière génétique de ces deux INI est meilleure que celle des antirétroviraux de 1^{re} génération, mais la résistance croisée reste possible. Enfin, tout récemment, le cabotegravir est arrivé sur le marché français. Il est proposé en traitement injectable intramusculaire tous les mois ou 2 mois, en association avec un INNTI également injectable, la rilpivirine [9].

Ce sont des médicaments globalement très bien tolérés mais pouvant, exceptionnellement, être responsables d'authentiques DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), en particulier le raltegravir.

5. Inhibiteur de capsid : le lenacapavir

Il s'agit d'un nouvel ARV dont le mécanisme d'action est unique. Il interagit avec les protéines de la capsid du VIH 1, bloque de multiples étapes du cycle de réplication virale, avant et après l'intégration du provirus dans l'ADN cellulaire (**fig. 2**). Il n'y a pas de résistance croisée avec les autres antiviraux actuellement disponibles. Cet antiviral a aussi l'intérêt de ne devoir être administré qu'une fois tous les 6 mois par voie sous-cutanée ce qui facilite l'observance du traitement. De plus, l'étude CAPELLA, démontre une très nette efficacité de ce traitement chez des patients en multi-échec [10].

Modalités thérapeutiques

Quand initier le traitement antirétroviral ?

Actuellement, toutes les recommandations mondiales conseillent de débiter un traitement antirétroviral dès le diagnostic. Cela est bénéfique en termes de



La médecine collaborative au service de tous

RETRANSMISSION EN DIFFÉRÉ

SPEED DI

12^e ÉDITION

Vous êtes invité(e)s à voir ou revoir

EN DIFFÉRÉ la 12^e édition

de **SPEEDDI**



◆ **Rhumatismes inflammatoires associés à la maladie de Verneuil**

Dr Éric Lespessailles (Orléans)

◆ **Pityriasis lichénoïde : cette dermatose mal connue**

Dr Édouard Begon (Pontoise)

◆ **Que nous apporte le dernier consensus d'experts sur le psoriasis ?**

Dr Nathalie Beneton-Benhard (Le Mans)

◆ **Le lupus en images**

Dr François Chasset (Paris)

◆ **Lupus cutané pur : quel risque d'évolution vers un lupus systémique ?**

Dr Lisa Frédeau (Paris)

◆ **Vigilance dans l'utilisation des JAK inhibiteurs : que faire en pratique ?**

Dr Inès Zaraa (Paris)



Cette retransmission est accessible sur le site :

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

Diffusion réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Avec le soutien institutionnel de

Lilly

et

DUCRAY
LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

Revue générale

morbimortalité individuelle, de diminution du risque de transmission, et ce, quel que soit le taux de lymphocytes CD4. Les seuls cas où le début du traitement ARV doit être temporisé sont les cas de tuberculose et cryptococcose neuro-méningées, où un délai de 4 semaines doit être respecté. Le risque étant la survenue d'un syndrome de restauration immunitaire (IRIS) pouvant être responsable d'une aggravation clinique dramatique [11]. *A contrario*, l'initiation du traitement ARV est une urgence en cas de *primo* infection VIH ou de diagnostic établi au cours d'une grossesse. La première prescription d'ARV est une étape fondamentale dans la prise en charge des PVVIH. Il faut que le traitement soit personnalisé, expliqué au patient, au besoin à l'aide de séances d'éducation thérapeutique. De nombreux éléments entrent en compte dans le choix de ce premier traitement : nombre de comprimés, nombre de prises, risques d'interaction médicamenteuse, effets secondaires (qu'il convient de détailler lors de la consultation), coût du traitement, etc. Les recommandations européennes actuelles chez le patient naïf de traitement sont d'associer soit deux INTI avec un INI (DTG, RAL, BIC) [12] ; soit deux INTI avec un INNTI ou avec un IP boosté ; soit pour la première fois, positionnement d'une bithérapie associant un INI (DTG) avec un INTI (3TC) en 1^{re} ligne chez le patient naïf de traitement [13].

Modalités de suivi

Sous traitement ARV, l'objectif est d'obtenir une charge virale indétectable à 6 mois [14]. Ceci est parfois retardé surtout en cas d'immunodépression profonde ou de charge virale très élevée initiales. Au cours du suivi, il est important de réévaluer régulièrement le traitement et de l'optimiser. Ainsi, les axes thérapeutiques développés ces dernières années sont ceux de l'optimisation et de la personnalisation du traitement. Cela est possible grâce à la simplification thérapeutique : diminu-

tion du nombre de comprimés ou du nombre de prises quotidiennes (principe du *single treatment regimen* ou STR). L'autre possibilité est l'allègement thérapeutique. Il peut se faire soit par diminution du nombre de prises hebdomadaires (schéma de prises 4 jours sur 7 par exemple dont l'essai Quator a démontré la non-infériorité) [15] ; soit par diminution du nombre de molécules : bithérapie orale. Enfin, plus récemment, il existe la possibilité de traitements injectables à longue durée d'action avec injections tous les 2 mois [9]. Ces adaptations thérapeutiques se conçoivent chez des patients ayant une bonne observance avec une réponse virologique soutenue dans le temps. Grâce à l'ensemble de ces mesures, la tolérance et l'adhésion au traitement au long cours sont plus aisées. Il est cependant important que le patient ait compris qu'il ne faut pas interrompre son traitement, source de rebond virologique, de majoration de la morbimortalité et de risque de transmission interindividuelle. Lorsque la situation clinique et viro-immunologique est bien contrôlée, un suivi semestriel est suffisant. Il faut malgré tout rester vigilant à détecter précocement un échec virologique, caractérisé par une charge virale supérieure à 50 copies/mL. Dans ce cas, une rééva-

POINTS FORTS

- L'avènement des trithérapies a révolutionné le pronostic des PVVIH.
- Quatre familles principales d'ARV pour une virosuppression prolongée en agissant sur les différentes étapes du cycle de réplication du VIH : inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI, INNTI), inhibiteur de protéase (IP) et inhibiteur d'intégrase (INI).
- L'heure est à la simplification thérapeutique : 1 seul cp/jour, bithérapie, schéma de prise 4 jours/7, traitement injectable IM tous les 2 mois.
- Pas de guérison possible actuellement : ne pas relâcher les efforts sur le dépistage et la prévention.

luation rapide s'impose afin d'éviter la sélection de mutations de résistance.

À ce jour, l'éradication complète du virus de l'organisme n'est pas encore possible. Les efforts de communication, d'éducation et de prévention doivent être maintenus pour éviter au maximum de nouvelles contaminations. Cependant, l'arsenal médicamenteux en 2023 permet, dans l'immense majorité des cas, un bon contrôle de l'infection, à moindre toxicité et qualité de vie préservée. Ainsi, de nos jours, l'espérance de vie entre les PVVIH bien contrôlés et les personnes séronégatives est devenue similaire, preuve des immenses progrès thérapeutiques accomplis au fil du temps.

BIBLIOGRAPHIE

1. GHOSN J, TAIWO B, SEEDAT S *et al.* HIV. *Lancet*, 2018;392:685-697.
2. MILLS A, ARIBAS JR, ANDRADE-VILLANUEVA J *et al.* Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection : a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*, 2016;16:43-52.

3. MALLAL S, PHILLIPS E, CAROSI G *et al.* HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008; 358:568-579.
4. MOLINA JM, SQUIRES K, SAX PE *et al.* Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV*, 2020;7:e16-e26.
5. PHILLIPS E, MALLAL S. Drug hypersensitivity in HIV. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2007;7:324-330.
6. Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2019 : <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>
7. CLOTET B, FEINBERG J, VAN LUNZEN J *et al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO) : 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*, 2014;383:2222-2231.
8. ORKIN C, DEJESUS E, SAX PE *et al.* Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection : week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV*, 2020;7:e389-400.
9. SWINDELLS S, ANDRADE-VILLANUEVA JF, RICHMOND GJ *et al.* "Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression." *The N Engl J Med*, 2020;382:1112-1123.
10. SEGAL-MAURER S, DEJESUS E, STELLBRINK HJ *et al.* "Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection." *N Engl J Med*, 2022; 386:1793-1803.
11. RYOM L, COTTER A, DE MIGUEL R *et al.* 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med*, 2020;21:617-624.
12. CAHN P, MADERO JS, ARRIBAS JR *et al.* "Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials." *Lancet*, 2019;393:143-155.
13. HOCQUELOUX L, AVETTAND-FENOËL V, JACQUOT S *et al.* Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother*, 2013;68:1169-1178.
14. LANDMAN R, DE TRUCHIS P, ASSOUMOU L *et al.* A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial. *Lancet HIV*, 2022;9:e79-90.
15. DVORY-SOBOL H, SHAIK N, CALLEBAUT C *et al.* Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. *Curr Opin HIV AIDS*, 2022;17:15-21.

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

I Revues générales

Actualités thérapeutiques dans le lupus cutané

RÉSUMÉ : Le lupus cutané peut se présenter comme une maladie cutanée isolée ou s'associer à un lupus systémique dont elle est l'une des manifestations les plus fréquentes. La prise en charge de cette maladie est mal codifiée et le traitement repose sur la sévérité de la maladie, l'association ou non à un lupus systémique et de nombreux autres facteurs. Les antipaludéens de synthèse en particulier l'hydroxychloroquine sont la pierre angulaire du traitement. Depuis quelques années, plusieurs molécules ont présenté des résultats à la fois très prometteurs, ou au contraire décevants. Une des grandes nouveautés est l'obtention d'une AMM européenne pour l'anifrolumab dans le lupus systémique qui semble donner des résultats particulièrement intéressants dans l'atteinte cutanée. Dans cet article, nous discuterons des actualités dans le traitement du lupus cutané.



F. CHASSET

Service de Dermatologie et Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Généralités dans le traitement du lupus cutané

La prise en charge du lupus cutané, selon un consensus d'experts européens, est résumée dans la **fig. 1** [1]. Les molécules recommandées dans le PNDS du lupus systémique pour l'atteinte cutanée sont présentées dans le **tableau I**. Les règles de prévention sont essentielles, en particulier la photoprotection et l'arrêt du tabac. Un médicament inducteur doit être suspecté en cas de lupus subaigu (jusqu'à 30 % des cas) en particulier chez le sujet âgé (voir paragraphe spécifique). Les traitements topiques comprennent les dermocorticoïdes et le tacrolimus

topique 0,1 % qui sera préféré pour le visage. Les antipaludéens de synthèse (APS), en particulier l'hydroxychloroquine (HCQ), sont efficaces dans environ 66 % des cas [2]. L'efficacité des APS est évaluée à 3 mois environ. En cas d'inefficacité, le dosage sanguin d'HCQ permet d'évaluer la non-adhésion si < 200 ng/mL. Par ailleurs, un dosage > 750 ng/mL est associé à une meilleure réponse thérapeutique [3]. En cas d'échec d'une première ligne d'APS, le *switch* de l'HCQ vers la CQ ou inversement permet en cas d'inefficacité une amélioration dans plus de 50 % des cas, mais cette amélioration est le plus souvent transitoire [4].

PNDS lupus systémique 2017 actualisé en 2020

1 ^{re} ligne : HCQ/CQ
2 ^e ligne : thalidomide ++ ou méthotrexate
3 ^e ligne : belimumab
Exception : dapsons, rétinoïde, lénalidomide

Tableau I : Molécules recommandées dans le traitement de l'atteinte cutanée du lupus systémique (version 2017, actualisée en 2020).

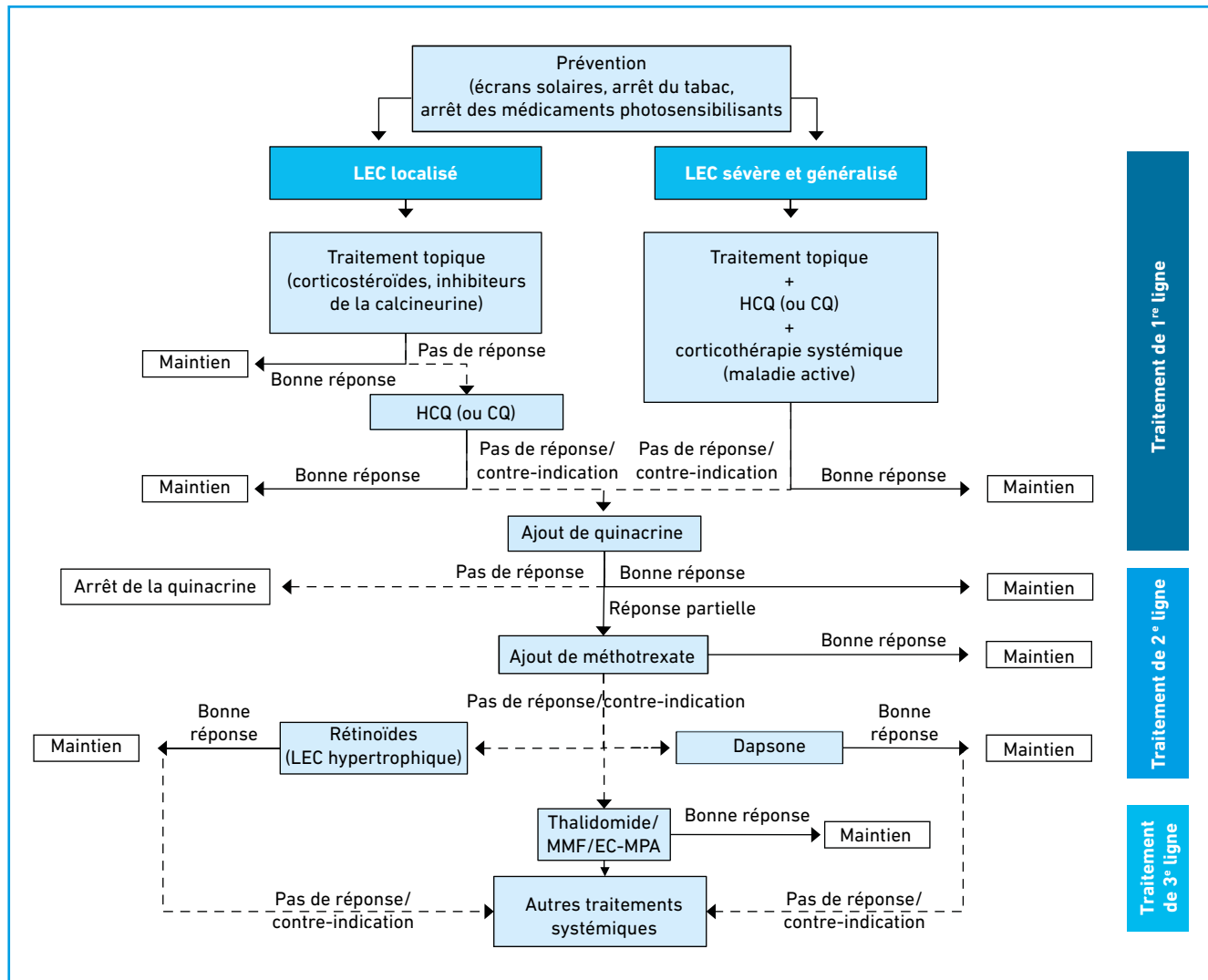


Fig. 1 : Traduction du consensus européen du traitement du lupus cutané d'après [1].

Actualités des antipaludéens de synthèse

Les antipaludéens de synthèse, en particulier l'hydroxychloroquine, sont la pierre angulaire du traitement du lupus cutané isolé ou du lupus systémique. L'hydroxychloroquine et la chloroquine ont l'AMM dans ces deux indications. La modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'hydroxychloroquine (HCQ) en 2019, avec en particulier l'ajout sur la boîte d'HCQ du pictogramme "grossesse = danger" et l'épidémie de COVID-19, ont rendu

célèbre l'hydroxychloroquine, rendant l'information des patients avant sa prescription encore plus importante qu'avant. Afin d'améliorer l'information, des fiches de synthèse ont été réalisées conjointement avec les sociétés françaises de dermatologie (SFD), rhumatologie (SFR), médecine interne (SNFMI) sous l'égide de la filière de santé des maladies auto-immunes et inflammatoires rares (FAI2R). Ces recommandations ont été publiées fin 2021 [5] et sont accessibles en français à l'adresse suivante <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dermieres-mises-a-jour/hydroxychloroquine>

Le **tableau II** résume les modalités de prescription de l'hydroxychloroquine en pratique. Les rétinopathies sont l'effet indésirable le plus important pouvant entraîner une cécité et les recommandations de l'Association américaine d'ophtalmologie ont été mises à jour en 2021 [6] et sont résumées dans le **tableau III**. Ce qu'il est vraiment important d'expliquer au patient à l'initiation du traitement est que les tests ophtalmologiques sont capables de dépister une maculopathie préclinique et qu'il n'y a aucun risque d'altération de la vision en cas de res-

Revue générale

Conditions	Proposition de prise en charge
Avant la prescription : ● Bilan biologique ● Électrocardiogramme ● Psoriasis associé ● Bilan ophtalmologique	NON NON sauf si notion QT allongé ou médicament allongeant le QT Ne pas contre-indiquer si psoriasis modéré, risque théorique de poussée faible Dans la première année suivant le début du traitement: FO, CV 10-2 ± OCT-SD
Prescription : ● Quelle dose ? ● Quel schéma ?	Théoriquement 5 mg/kg/j de poids réel, en pratique 400 mg/j sauf poids < 50 kg En fonction du souhait du patient +++ 1 ou 2 prises par jour
Tolérance immédiate : ● Troubles de la vision ● Troubles digestifs ● Toxidermies	Rassurer, probable trouble de l'accommodation/oculomotricité Traitement symptomatique, fractionner la dose, diminuer la dose Rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée et SJS/Lyell rapportés
Tolérance au long cours : ● Maculopathie ● Toxicité cardiaque ● Hyperpigmentation	Arrêt définitif, contre-indication à vie Rares mais graves, troubles conduction parfois sévères, arrêt définitif Atteinte zones traumatismes, muqueuses, ongles. Pas de traitement (baisser dose ?)
Projet de grossesse : ● Lupus systémique associé ● Présence anti-SSA ● Lupus cutané isolé ● Allaitement	Risque de poussée lupus et anomalies fœtales : poursuite HCQ Risque de BAV congénital ou lupus néonatal : poursuite HCQ Discussion avec patiente (recommandation européenne : poursuite HCQ) Possible sous HCQ
BAV : bloc auriculoventriculaire ; CV 10-2 : champ visuel central des 10° centraux ; FO : fond d'œil ; HCQ : hydroxychloroquine ; OCT-SD : tomographie par cohérence optique en domaine spectral ; SJS : syndrome de Stevens-Johnson.	

Tableau II : Prescription de l'hydroxychloroquine en pratique.

Examens ophtalmologiques	Bilan de référence	1 à 5 ans	> 5 ans de prise
Fond d'œil	OUI	±	Tous les ans
Champs visuel central 10-2	OUI	±	Tous les ans
OCT-SD, ERG multifocal, cliché en auto-fluorescence du fond d'œil	Si possible	±	Si possible tous les ans
10-2 : des 10° centraux de la rétine ; ERG : électrorétinogramme ; OCT-SD : tomographie par cohérence optique en domaine spectral. ± à faire tous les ans entre 1 et 5 ans si posologie élevée, insuffisance rénale ou hépatique, prise de tamoxifène, antécédent de rétinopathie compatible avec la prise d'hydroxychloroquine.			

Tableau III : Suivi ophtalmologique de l'hydroxychloroquine selon les recommandations américaines d'ophtalmologie mises à jour en 2021.

pect d'un suivi annuel après les cinq premières années de traitement.

Une question qui est souvent posée par les patients est : **peut-on diminuer la dose, voire arrêter l'hydroxychloroquine en cas de rémission dans le lupus cutané ?**

Deux études se sont récemment intéressées à cette question. Dans une première étude publiée par notre équipe, nous avons inclus 56 patients avec un lupus cutané en rémission qui ont bénéficié d'une diminution de dose ou d'un arrêt complet avec un suivi > 6 mois. Au total, parmi les 39 patients avec un arrêt com-

plet, avec une durée médiane de suivi de 3,6 ans, une rechute était observée chez 56 % des patients. Néanmoins, aux dernières nouvelles, 80 % des patients avaient toujours une dose diminuée ou un arrêt de traitement suggérant que cette stratégie est possible. La stratégie saisonnière (diminution ou arrêt l'hiver) semblait associée à une diminution des rechutes même si ce résultat n'était pas significatif [7]. Une large étude dans le lupus systémique incluant 1 460 patients ayant reçu de l'hydroxychloroquine a évalué le risque de poussée de lupus après la diminution ou l'arrêt de l'HCQ, avec une méthode cas-témoins. Au total,

le risque de poussée était augmenté de 20 % (aHR 1,20 ; IC95 % : 1,04-1,38) en cas de diminution de doses et de 56 % (aHR 1,56 ; IC95 % : 1,31-1,86) en cas d'arrêt. Un faible niveau socio-économique et la prise de corticoïdes par voie générale étaient également associés au risque de poussée. La difficulté de l'interprétation de cette étude était que la plupart des causes d'arrêt ou de diminution de doses n'était pas liée à la rémission, cependant des analyses en sous-groupes suggéraient des résultats similaires chez les patients en rémission mais avec un nombre faible de malades. Ces résultats suggèrent donc que cette stratégie de diminution de dose

doit être mûrement réfléchi dans le lupus systémique au cas par cas, plutôt chez des lupus en rémission prolongée, en informant du risque de rechute.

Actualités dans le lupus induit médicamenteux

Comme dans le lupus “classique”, les lupus induits par des médicaments peuvent être divisés en lupus systémiques et lupus cutanés induits. Dans le lupus systémique induit, l’atteinte cutanée est classiquement non-spécifique, se présentant par des éruptions maculopapuleuses ou des purpuras vasculaires. Seuls les anti-TNF alpha sont associés au développement de lésions de lupus cutanés spécifiques subaigus et parfois discoïdes. En utilisant la base de pharmacovigilance de l’OMS (Vigibase), en 2019, Arnaud *et al.* ont identifié 118 médicaments avec un signal de pharmacovigilance ($IC_{025} \geq 0$) pour le lupus systémique dont 42 jamais décrits [8]. Parmi ces médicaments, les anti-TNF alpha représentaient la grande majorité des médicaments responsables. On notait également des signaux pharmacologiques forts pour la minocycline, l’acébutolol, le labétolol, le propylthiouracile, la terbinafine, la sulfazalazine et la carbamazépine. Dans une étude plus récente, le même groupe a utilisé la même

méthode dans le lupus cutané et identifié 94 médicaments avec un signal de pharmacovigilance [9]. Les médicaments avec les signaux les plus forts, et/ou le plus grand nombre de cas, sont illustrés dans le **tableau IV** et de façon intéressante, on remarque qu’en plus de la terbinafine, bien connue pour être inducteur de lupus subaigu, les anti-TNF, et surtout les inhibiteurs de la pompe à protons, sont les médicaments les plus associés au risque de lupus cutanés induits.

Formes réfractaires : quelles options thérapeutiques en pratique ?

Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres qui vont influencer les choix thérapeutiques qui restent aujourd’hui limités et qui reposent sur de faibles niveaux de preuve. Les facteurs à prendre en compte sont l’association avec un lupus systémique et les organes atteints ; le sous-type de lupus, en particulier le risque cicatriciel qui peut-être une urgence thérapeutique ; le projet de grossesse et bien sûr les choix du patient et l’adhésion thérapeutique.

Dans les lupus cutanés isolés sans haut risque cicatriciel, on privilégiera le méthotrexate qui est recommandé comme traitement de seconde ligne pré-

férentiel malgré un niveau de preuve très faible, limité à un essai contrôlé randomisé de très faible effectif contre chloroquine [10]. On peut également discuter les rétinoïdes ou la disulone, en particulier en cas de désir de grossesse ou en cas de lupus bulleux neutrophilique. Le mycophénolate mofétil est volontiers utilisé aux États-Unis, moins en Europe en l’absence d’atteinte systémique, de même que l’azathioprine qui peut être utilisée en cas de lupus systémique associé ou de désir de grossesse, même si nous l’utilisons peu dans notre centre. Une étude européenne a évalué, molécule par molécule, le taux de réponse partielle à ces différents traitements [11] et les résultats de cette étude sont résumés dans le **tableau V**.

Dans les lupus cutanés avec atteintes systémiques associées, rappelons que le belimumab (AC monoclonal anti-BAFF) est la seule biothérapie ayant l’autorisation de mise sur le marché dans le lupus. Son utilisation est réservée aux lupus systémiques actifs en échec de traitement. Dans les essais de phase III, des analyses *post-hoc* ont montré que le belimumab était efficace sur les symptômes dermatologiques [12].

Cependant, les sous-types de lupus n’étaient pas évalués et il n’y avait pas de données sur le lupus discoïde. Une étude

Nom du médicament		OR (IC95 %)	IC ₀₂₅	
Vigibase/base OMS IC ₀₂₅ ≥ 0 IC = log ₂ ((N _{observé})/(N _{attendu}))	Terbinafine	44,54 (38,36-51,73)	5,02	
	Procaïnamide	57,95 (40,38-83,18)	4,33	
	Hydralazine	40 (28,90-55,37)	4,20	
	Lansoprazole	11,75 (9,36-14,75)	3,08	
	Acébutolol	30,72 (17,79-53,04)	2,97	
	Imiquimod	17,13 (9,93-29,57)	2,53	
1994 lupus cutanés induits 94 médicaments IC ₀₂₅ ≥ 0 = signal pharmacovigilance	Oméprazole	7,27 (5,99-8,82)	2,49	
	Leflunomide	8,95 (6,28-12,75)	2,43	
	Diltiazem	8,19 (5,87-11,43)	2,36	
	Infliximab	4,86 (4,06-5,83)	1,95	
	Pantoprazole	5,68 (4,19-7,71)	1,94	
				Lupus subaigu induit aux IPP

Tableau IV : Résumé des molécules impliquées dans la survenue de lupus cutanés induits médicamenteux d’après [9] à partir de la base mondiale de pharmacovigilance VIGIBASE et photographie d’un lupus subaigu induit par un inhibiteur de la pompe à protons. OR : *odds ratio* ; IC : intervalle de confiance.

Revue générale

Réussite traitement n (%)	CLE Aigu	CLE Subaigu	CLE discoïde	CLE tumidus	Total
Azathioprine	29/40 (72 %)	10 / 12 (83 %)	8/ 15 (53 %)	0	47/67 (70)
Méthotrexate	16/22 (73 %)	11/16 (69 %)	12/21 (57 %)	1/2 (50 %)	45/61 (66)
Mycophénolate mofétil	25/28 (89 %)	13/14 (93 %)	9/10 (90 %)	0	47/ 52 (90)
Dapsone	5/8 (62 %)	3/11 (27 %)	7/18 (39 %)	0	15/37 (40)
Rétinoïdes	4/8 (50 %)	4/4 (100 %)	2/11 (18 %)	0	10/23 (43)

Tableau V : Synthèse de l'efficacité des différentes molécules de 2^e ou 3^e intention dans le traitement du lupus cutané en fonction du sous-type, d'après [11].

récente a rapporté l'efficacité du belimumab dans 16 lupus discoïdes sévères en échec d'au moins trois lignes de traitement [13]. À 6 mois, 50 % des patients avaient une amélioration significative de l'atteinte cutanée, dont trois patients avec un lupus cutané isolé. Cependant, à la fin du suivi 15/16 avaient arrêté le belimumab pour rechute ou persistance d'activité, suggérant une efficacité modérée dans les formes de lupus discoïde sévère. À noter qu'une forme sous-cutanée est maintenant disponible, plus simple d'utilisation que la forme intraveineuse. Le belimumab par voie sous-cutanée se prescrit à la dose de 200 mg/semaine avec les deux premières injections en hôpital de jour. Ce traitement est très bien toléré et a montré son efficacité récemment dans la néphropathie lupique, ce qui peut être intéressant chez les patients avec, à la fois une atteinte cutanée et une atteinte rénale active [14].

Le thalidomide est probablement le traitement le plus efficace dans le lupus cutané avec un taux de réponse partielle d'environ 90 % quels que soient les sous-types. Toutefois, son efficacité est contrebalancée par le risque d'effets indésirables, en particulier les neuropathies périphériques et les événements thromboemboliques [15]. En pratique, une dose initiale de 50 mg/j plutôt que 100 mg/j semble associée à un meilleur rapport efficacité/tolérance. Dans notre pratique, nous ajoutons systématiquement de l'aspirine à visée anti-agrégant plaquettaire, sans efficacité démontrée. Après amélioration, il faut diminuer progressivement la dose jusqu'à 50 mg 2-3 fois par semaine, pour éviter les

rechutes. À ces doses faibles, il ne semble pas y avoir de neuropathie. Le légalidomide a montré d'excellents résultats dans des séries de cas à la dose de 5 mg/j, avec des taux de réponse proches de 90 %. Aucun cas de nouvelles neuropathies ou d'aggravations de neuropathie n'a été rapporté avec ce médicament à la dose de 5 mg/j [16]. Cependant, le légalidomide doit être initié par un hématologue ou un spécialiste des maladies du sang et ce traitement doit donc être discuté soigneusement en réunion de concertation pluridisciplinaire lupus. Enfin, notons que ni le thalidomide ni le légalidomide n'ont d'efficacité sur la part systémique du lupus, en dehors de l'atteinte cutanée.

Biothérapies, anti-JAK : actualités, les molécules prometteuses et les déceptions récentes

En dehors du belimumab qui a l'AMM dans le lupus systémique, de nombreuses biothérapies sont en cours d'évaluation dans le lupus cutané isolé ou systémique. Certaines molécules sont prometteuses ; d'autres au contraire ont eu récemment des résultats décevants.

>>> Rituximab : historiquement, la première biothérapie évaluée dans le lupus, le rituximab Ac monoclonal anti-CD20 n'a pas atteint les critères d'efficacité dans le lupus systémique ou dans la néphropathie lupique. Le rituximab reste souvent utilisé dans les atteintes hématologiques ou rénales réfractaires. Le rituximab peut être rarement utilisé

dans les atteintes aiguës ou subaiguës mais n'a quasiment aucune efficacité dans les formes chroniques, en particulier le lupus discoïde [17].

>>> Ustékinumab : l'ustékinumab, Ac monoclonal anti-IL12/23, a l'AMM dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. L'ustékinumab avait montré des résultats prometteurs en phase II [18] en particulier sur l'atteinte cutanée. Malheureusement, un communiqué de presse récent a annoncé l'arrêt du développement de l'ustékinumab après échec des critères de jugements intermédiaires en phase III.

>>> Iberdomide : une amélioration de la compréhension du mécanisme d'action du thalidomide et du légalidomide a permis de mettre en évidence que ces molécules signalaient par le complexe protéique céréblon induisant une ubiquitination et une dégradation des facteurs de transcription en doigt de zinc ikaros et aiolos. Plus récemment, l'iberdomide, un modulateur spécifique de céréblon, a montré des résultats prometteurs dans le lupus systémique dans un essai de phase II. Les données de phase III seront nécessaires, en particulier son action sur l'atteinte cutanée [19].

>>> Baricitinib : le baricitinib est un inhibiteur de JAK 1, 2 qui a l'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde et la dermatite atopique. L'inhibition de JAK 1 et 2 inhibe la signalisation des interférons de type I, de l'IL6 et de l'IL12/23 qui sont des cytokines clés dans le lupus systémique. Le baricitinib avait montré des résultats

POINTS FORTS

Des recommandations françaises sur l'hydroxychloroquine ont été publiées en 2022. Le résumé de ces recommandations est accessible sur le site du CRI (Club rhumatisme et inflammation) <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/hydroxychloroquine>

- En cas de rémission du lupus cutané, on peut plutôt discuter la diminution de la dose, avec une stratégie saisonnière, voire un arrêt complet. Mais une rechute s'observe dans environ 50 % des cas.
- Les anti-JAK avaient montré des résultats prometteurs dans le lupus systémique, en particulier l'atteinte cutanée. Néanmoins, le baricitinib a récemment eu des résultats décevants et arrêté son développement dans cette indication.
- Une nouvelle biothérapie a eu l'AMM dans le lupus après le belimumab. Il s'agit de l'anifrolumab qui est un Ac monoclonal dirigé contre le récepteur des interférons de type I. Il a montré des résultats très prometteurs dans le lupus cutané, associé à l'atteinte systémique.

encourageants dans l'atteinte cutanée et articulaire du lupus systémique dans un essai de phase II publié en 2018 dans le *Lancet* [20]. Malheureusement, le baricitinib a arrêté son développement dans le lupus systémique. En effet, le baricitinib a été évalué dans deux essais de phase III, SLE-BRAVE I et II, et seul l'un des deux essais a atteint son critère de jugement principal qui reposait sur le SRI 4. En effet, dans SLE-BRAVE I le pourcentage de patients ayant atteint le SRI 4 était de 56,7 % contre 45,9 % dans le groupe placebo ($p = 0,02$). Il n'y avait pas de différence à la dose de 2 mg/j et aucune des deux doses n'était significative dans l'étude SLE-BRAVE II. Ces résultats ont été présentés au congrès de l'EULAR 2022 [21].

>>> Deucravacitinib : le deucravacitinib inhibe spécifiquement la voie TYK2 bien plus que les voies JAK 1, 2, 3. Il inhibe les interférons de type I, et les cytokines IL12/23. Récemment, un essai de phase II a été présenté à l'EULAR 2022 ayant inclus 363 patients avec pour critère de jugement principal le SRI 4. Dans cette étude, le deucravacitinib aux

doses de 3 mg x 2/j (58,2 %) et 6 mg x 2/j (49,5 %) a permis une amélioration supérieure par rapport au placebo (34,4 %). Un essai de phase III est en cours et cette molécule est en cours d'évaluation dans le lupus cutané, également en phase II en cours de recrutement.

>>> Litifilimab : le litifilimab est un Ac monoclonal anti-BDCA2 spécifique des cellules dendritiques plasmacytoïdes qui ont un rôle important *via* la production d'interféron alpha dans le lupus. Dans un article de phase II récent, publié dans le *NEJM* [22], 132 patients avec un lupus cutané, avec ou sans lupus systémique, ont reçu du litifilimab aux doses de 50, 150 et 450 mg par voie sous-cutanée tous les 15 jours. Le critère de jugement principal était la variation du score CLASI-A entre les différentes doses de litifilimab et le placebo à la semaine 16. Concernant le critère de jugement principal, à S16, il existait une amélioration de $14,5 \% \pm 6,4$ dans le groupe placebo. Par rapport au groupe placebo, il existait une amélioration de -24,3 % (-43,7 à -4,9) dans le groupe 50 mg de litifilimab, -33,4 (-52,7 à -14,1) dans le groupe 150 mg et

-28 (-44,6 à -11,4) dans le groupe 450 mg. Ces résultats sont très prometteurs et un essai de phase III débute prochainement.

Focus sur l'anifrolumab, Ac monoclonal anti-récepteur de l'interféron de type I : une AMM européenne en février 2022

L'anifrolumab est un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs des interférons de type I (IFNAR). Les interférons de type I, en particulier l'interféron alpha, jouent un rôle majeur dans la physiopathologie du lupus et en particulier du lupus cutané. L'anifrolumab a été évalué dans deux essais de phase III, TULIP 1 et 2. TULIP 1 était une étude négative sur son critère de jugement principal, le SRI 4, mais positive sur le BICLA, un critère qui évalue l'amélioration partielle, contrairement au SRI qui n'évalue que la réponse complète. Par ailleurs TULIP 2 a montré des résultats positifs sur le BICLA utilisé cette fois comme critère de jugement principal mais aussi sur le SRI 4. En effet, dans cette étude ayant inclus la réponse BICLA a été atteinte chez 31,5 % dans le groupe placebo contre 47,8 % dans le groupe anifrolumab 300 mg/mois par voie intraveineuse, différence 16,3 % (IC95 % 6,3-26,3, $p < 0,001$) [23]. En ce qui concerne l'atteinte cutanée, l'amélioration de 50 % du CLASI (CLASI-50) a été observée chez 25 % dans le groupe placebo contre 49 % dans le groupe anifrolumab chez les malades avec un CLASI > 10 à *baseline* ($p = 0,04$). Des analyses *post-hoc*, ayant associé les résultats des deux études de phase III, ont été publiées récemment, confirmant des résultats encourageants à la fois sur le BICLA et le SLEDAI, sur les atteintes cutanées et articulaires, en particulier en termes de rapidité sur l'amélioration des atteintes cutanées (**fig. 2**). Une autorisation temporaire d'utilisation de l'anifrolumab a eu lieu en France entre août 2021 et mai 2022 et a confirmé des résultats très encourageants sur l'atteinte cutanée réfractaire dans le SLE.

Revue générale

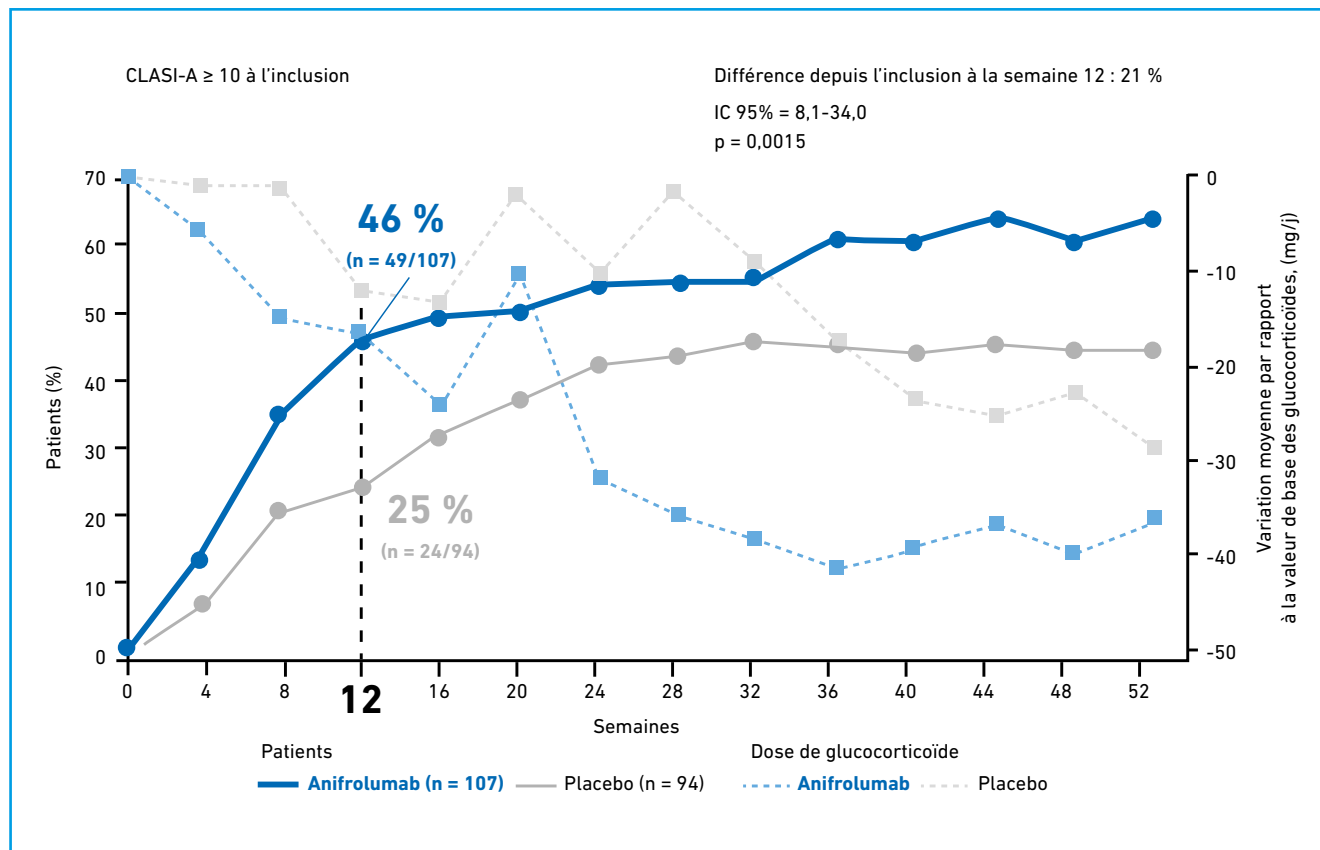


Fig. 2 : Variation du score CLASI et obtention du score CLASI 50 et variation des doses de corticoïdes chez les patients traités par anifrolumab ou placebo (données poolées des études TULIP 1 et 2).

L'anifrolumab devrait être disponible en 2023 par voie intraveineuse 300 mg mensuel. La question qui reste majeure sera de savoir s'il obtiendra une ASMR suffisante pour être remboursé.

Conclusion

De nombreuses molécules sont en cours d'évaluation avec des résultats prometteurs. De façon importante, des molécules sont actuellement évaluées spécifiquement dans le lupus cutané avec plusieurs phases III prévues prochainement (anifrolumab spécifiquement pour le lupus cutané, anticorps monoclonal anti-BDCA2 qui inhibe les cellules dendritiques plasmacytoïdes). Le futur est donc prometteur pour proposer des traitements efficaces dans une maladie qui en a bien besoin.

BIBLIOGRAPHIE

1. KUHN A, ABERER E, BATA-CSÖRGO Z *et al*. S2k Guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31:389-404.
2. CHASSET F, BOUAZIZ JD, COSTEDOAT-CHALUMEAU N *et al*. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2017;177:188-196.
3. CHASSET F, ARNAUD L, COSTEDOAT-CHALUMEAU N *et al*. The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): an open-label prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:693-699.e3.
4. CHASSET F, ARNAUD L, JACHET M *et al*. Changing antimalarial agents after inefficacy or intolerance in patients with cutaneous lupus erythematosus: a multicenter observational study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:107-114.e1.
5. RICHEL C, CORDEL N, MAILLARD H *et al*. Practical management of patients on hydroxychloroquine. *Joint Bone Spine*, 2021;88:105316.
6. ROSENBAUM JT, COSTENBADER KH, DESMARAIS J *et al*. American College of Rheumatology, American Academy of Dermatology, Rheumatologic Dermatology Society, and American Academy of Ophthalmology 2020 joint statement on hydroxychloroquine use with respect to retinal toxicity. *Arthritis Rheumatol*, 2021;73:908-911.
7. SONIGO G, JACHET M, BESSIS D *et al*. Hydroxychloroquine dose tapering or discontinuation in cutaneous lupus erythematosus after remission: a retrospective multicenter cohort study of 56 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2021;87:203-206.
8. ARNAUD L, MERTZ P, GAVAND PE *et al*. Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis*, 2019;78:504-508.

9. KAWKA L, MERTZ P, CHASSET F *et al.* Characterization of drug-induced cutaneous lupus: Analysis of 1994 cases using the WHO pharmacovigilance database. *Autoimmun Rev*, 2021;20:102705.
10. ISLAM MN, HOSSAIN M, HAQ SA *et al.* Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*, 2012;15:62-68.
11. SIGGES J, BIAZAR C, LANDMANN A *et al.* Therapeutic strategies evaluated by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set Questionnaire in more than 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 2013;12:694-702.
12. MANZI S, SANCHEZ-GUERRERO J, MERRILL JT *et al.* Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*, 2012;71:1833-1838.
13. SALLE R, CHASSET F, KOTTLER D *et al.* Belimumab for refractory manifestations of cutaneous lupus: A multicenter, retrospective observational study of 16 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1816-1819.
14. FURIE R, ROVIN BH, HOUSIAU F *et al.* Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2020;383:1117-1128.
15. CHASSET F, TOUNSI T, CESBRON E *et al.* Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:342-350.e4.
16. AITMEHDI R, ARNAUD L, FRANCES C *et al.* Long-term efficacy and safety outcomes of lenalidomide for cutaneous lupus erythematosus: a multicenter retrospective observational study of 40 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84: 1171-1174.
17. VITAL EM, WITTMANN M, EDWARD S *et al.* Brief report : responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*, 2015; 67:1586-1591.
18. VAN VOLLLENHOVEN RF, HAHN BH, TSOKOS GC *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicenter, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet Lond Engl*, 2018;392:1330-1339.
19. MERRILL JT, WERTH VP, FURIE R *et al.* Phase 2 Trial of iberdomide in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2022;386:1034-1045.
20. WALLACE DJ, FURIE RA, TANAKA Y *et al.* Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*, 2018;392:222-231.
21. https://congress.eular.org/myUploadData/files/euroab_2022_book_final.pdf.
22. WERTH VP, FURIE RA, ROMERO-DIAZ J *et al.* Trial of Anti-BDCA2 antibody litifilimab for cutaneous lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2022;387:321-331.
23. MORAND EF, FURIE R, TANAKA Y *et al.* Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2020;382:211-221.

L'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : a participé à des *advisory board* pour GSK, AstraZeneca, Celgène, PrincipaBio dans le cadre du lupus cutané. Il est investigateur principal dans le lupus cutané pour BMS et Amgen.

I Revues générales

Peau et tabac (2^e partie) : dermatoses faciales, cancers cutanés et lupus érythémateux cutané

RÉSUMÉ : Dans cet article, nous aborderons le rôle du tabac sur les dermatoses faciales, les cancers cutanés et le lupus érythémateux cutané. Le tabagisme semble être protecteur pour l'acné et la rosacée mais aussi pour les carcinomes basocellulaires ou le mélanome. En revanche, il favorise grandement les manifestations cutanées de lupus érythémateux systémique et il augmente le risque de carcinomes épidermoïdes cutanés.

Le tabac a aussi des effets négatifs sur bien d'autres dermatoses et, de façon générale, il est très toxique pour l'ensemble des organes. Le dermatologue doit donc proposer un sevrage tabagique à tous ses patients en s'appuyant sur le test de Fagerström pour évaluer leur degré de dépendance et proposer un accompagnement médical adéquat.



C. VELTER
Cabinet de Dermatologie, PARIS.

Après avoir abordé dans une première partie (*Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie* n° 319, mars 2023) le rôle du tabac sur certaines dermatoses telles que le psoriasis, l'hidradénite suppurée ou encore la maladie de Buerger, nous vous proposons dans cet article d'aborder le rôle du tabac dans l'acné et la rosacée, les cancers cutanés et le lupus érythémateux cutané.

Dermatoses faciales : acné et rosacée

1. Acné

Concernant l'acné, les études sont contradictoires [1, 2] : certes, le tabac favoriserait l'apparition de lésions rétentionnelles et l'hyperséborrhée par son effet anti-estrogénique, mais par son action anti-inflammatoire (inhibition de la formation des prostaglandines), la nicotine, notamment, contribue-

rait à la diminution de la composante papulo-pustuleuse.

En stimulant la kératinisation des orifices des follicules sébacés, le tabac favorise le développement de comédons et kystes épidermoïdes, jouant un rôle dans la composante rétentionnelle de l'acné. Certains auteurs pensent que l'association entre le tabagisme et l'acné est probablement due à des facteurs de confusion [3].

La question de savoir si l'acné est causée, exacerbée, améliorée, guérie ou non par le tabagisme reste controversée [2, 4, 5]. Une série de cas antérieure montrait une relation inverse entre l'acné et le tabagisme, suggérant un effet anti-inflammatoire d'un composant présent dans les cigarettes [5]. Une analyse transversale plus large de 896 jeunes avait trouvé une corrélation statistiquement significative entre la prévalence de l'acné et le nombre de cigarettes fumées par jour ainsi qu'une relation dose-dépendante

entre la consommation et la sévérité de l'acné [4].

>>> Une étude par questionnaire à grande échelle de 27 083 hommes militaires entre 1983 et 2003 a trouvé que la prévalence de l'acné était plus faible chez les fumeurs actifs, avec une relation inverse dose-dépendante entre la prévalence de l'acné sévère et la consommation de cigarettes à partir de 21 cigarettes par jour et plus [6].

>>> Une étude menée à Hong-Kong [7] sur la base de 632 dossiers de patients suivis pour de l'acné montrait que 53 des 379 patients masculins atteints d'acné et 25 des 379 témoins masculins étaient fumeurs ($p = 0,001$; $OR = 2,3$; $IC95 \% : 1,4-3,8$), 6 des 253 femmes acnéiques et 3 des 253 femmes témoins étaient des fumeuses ($OR = 2,0$; $IC95 \% : 0,5-9,4$). Les auteurs concluaient que le tabagisme était susceptible d'avoir une corrélation positive avec l'acné chez les hommes mais ne pouvaient pas tirer de conclusions quant aux femmes.

>>> Une autre étude en Iran avait inclus 350 patients atteints d'acné vulgaire et 350 patients souffrant de maladies de peau autres que l'acné, âgés de 15 à 40 ans [8]. 12 patients acnéiques (4,1 %) et 27 patients témoins (9,0 %) étaient des fumeurs actuels ($p < 0,05$). Mais après ajustement sur le sexe, cette différence n'était pas significative ($p > 0,05$). Il n'y avait pas de lien dans cette étude.

Au total, même si certaines études semblent montrer un rôle protecteur du tabac, il pourrait exister des biais de méthodologie. Il semble donc essentiel de conseiller d'arrêter le tabac aux patients suivis pour de l'acné.

2. Rosacée

La rosacée est une maladie inflammatoire chronique de la région centrofaciale. L'association entre la rosacée et le tabagisme reste, là encore, controversée même si une méta-analyse récente montre plu-

sieurs résultats intéressants [9]. Déjà, il n'a pas été constaté que la consommation de tabac augmentait le risque de rosacée. Cependant, en utilisant l'analyse des sous-types (sur cinq articles), les auteurs avaient trouvé qu'il y avait une diminution du risque de rosacée chez les fumeurs actuels mais une augmentation du risque chez les ex-fumeurs. En outre, le tabagisme semblait augmenter le risque de rosacée papulo-pustuleuse et de rhinophyma. L'analyse de toutes les études incluses a également montré que les anciens fumeurs étaient à risque accru, tandis que le tabagisme actif était associé à un risque réduit de rosacée.

Une autre étude avait montré que le tabac diminuait le risque de rosacée avec un effet dose-réponse chez les femmes : plus les patientes fumaient, plus le risque d'avoir de la rosacée diminuait [10].

Là aussi, pas question de recommander aux patients que vous suivez de continuer à fumer...

■ Cancers cutanés

1. Mélanome

Il existe des résultats contradictoires autour de l'association entre le tabagisme et l'incidence du mélanome sur la base de plusieurs études.

>>> Ainsi, une étude datant de 2019 [11] avait pour objectif de déterminer l'association entre le tabagisme et le statut socio-économique concernant le risque de développement d'un mélanome. Les auteurs ont réalisé une étude cas-témoins basée sur la population au Pays de Galles entre 2000-2015 et le tabagisme était inversement associé à l'incidence du mélanome ($OR = 0,7$; $IC95 \% : 0,65-0,76$), c'est-à-dire que, après ajustement en fonction du sexe, de l'âge et du statut socio-économique, les fumeurs actuels avaient un risque réduit de 30 % de développer un mélanome par rapport aux non-fumeurs. Il n'y avait aucune asso-

ciation entre le fait d'être ex-fumeur ou non fumeur et le mélanome ($OR = 1,05$; $IC95 \% : 0,98-1,12$). Le tabagisme était associé à une augmentation de la mortalité globale ($HR = 1,30$; $IC95 \% : 1,1-1,6$), mais pas à la mortalité spécifique au mélanome. Cette étude montrait que le tabagisme semblait associé à une incidence réduite du mélanome sans augmenter la mortalité spécifique au mélanome (mais en augmentant bien la mortalité globale). Cela pourrait impliquer que le tabagisme n'affecte pas la progression de la maladie du mélanome. Cependant, cela n'est pas cohérent avec le travail de Jones *et al.* qui ont identifié qu'à la présentation, les fumeurs avaient un risque accru de métastase des ganglions lymphatiques [12].

>>> En 2020, d'autres auteurs ont réalisé une étude cas-témoins sur plus de 1 100 patients atteints de mélanome aux Pays-Bas [13]. Les résultats obtenus étaient les suivants : les fumeurs actuels et les anciens fumeurs masculins n'avaient pas un risque plus élevé de mélanome par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé ($OR = 0,56$ [$IC95 \% : 0,4-0,8$] et $OR = 0,50$ [$IC95 \% : 0,4-0,6$], respectivement). Le risque de mélanome diminuait avec l'augmentation du nombre d'années de tabagisme :

- < 20 ans : $OR = 0,61$ ($IC95 \% : 0,5-0,8$);
- 21-40 ans : $OR = 0,50$ ($IC95 \% : 0,4-0,7$);
- > 40 ans : $OR = 0,26$ ($IC95 \% : 0,2-0,4$).

Aucune tendance claire n'a été trouvée pour le nombre de cigarettes fumées. Les résultats pour les femmes étaient moins clairs et non significatifs statistiquement :
– fumeuse actuelle : $OR = 0,96$ ($IC95 \% : 0,74-1,26$);
– ancienne fumeuse : $OR = 0,89$ ($IC95 \% : 0,73-1,08$).

Cette étude montrait une forte association inverse entre le tabagisme et le risque de mélanome chez les hommes uniquement.

Le mécanisme responsable de l'association protectrice observée entre le

I Revues générales

tabagisme et le risque de développer un mélanome n'est pas encore connu, mais plusieurs hypothèses plausibles existent. Certains auteurs supposent que l'accumulation de nicotine dans les cellules contenant de la mélanine supprime la réponse inflammatoire aux rayons ultraviolets B [14, 15]. Et, il a été démontré que le tabagisme accélère l'élastose cutanée qui protège du mélanome [16]. Parmi les autres explications possibles, citons les décès précoces chez les fumeurs et les ex-fumeurs qui entraînent un biais de survie, les personnes exposées au tabagisme mourant avant d'être à risque de développer un mélanome.

2. Carcinomes cutanés

La relation avec le tabagisme a aussi été étudiée pour les carcinomes cutanés et cette association est variable selon que l'on parle du carcinome épidermoïde cutané ou du carcinome basocellulaire.

>>> Dans une étude de cohorte prospective portant sur plus d'un million de participants, on a constaté que les fumeurs actuels présentaient un risque réduit de développer un carcinome basocellulaire. Le carcinome épidermoïde est, à l'inverse, plus fréquent chez les fumeurs [17].

>>> Une méta-analyse avait tenté d'analyser l'association entre le tabagisme et le risque de carcinomes cutanés [18]. Sur 15 études publiées et incluses entre 1990 et 2018, le tabagisme actif était aussi associé à un risque plus élevé de carcinome spinocellulaire (RR groupé = 1,3 ; IC95 % : 1,1-1,5) mais à un risque plus faible de carcinome basocellulaire (RR groupé = 0,85 ; IC95 % : 0,7-0,96) [18].

>>> D'autres auteurs avaient effectué une revue systématique et une méta-analyse pour rassembler les preuves des effets du tabagisme sur le risque de carcinomes cutanés [19]. 25 études avaient été prises en compte avec, pour résultat, un tabagisme significativement associé au carcinome épidermoïde cutané (OR = 1,5 ; IC à

95 %, 1,15-2,01). Et le tabagisme n'était pas significativement associé au carcinome basocellulaire (OR, 0,95 ; IC à 95 %, 0,82-1,09). Cette étude démontrait clairement que le tabagisme augmente le risque de carcinome épidermoïde cutané, sans modifier le risque de carcinome basocellulaire.

>>> De précédentes études cas-témoins ont aussi montré que le tabagisme pouvait augmenter modérément le risque de carcinome spinocellulaire [20] et réduire légèrement le risque de carcinome basocellulaire [21, 22] ou encore de mélanome, comme on l'a vu plus haut [23, 24].

Le tabagisme comporte de nombreux composés cancérogènes. Cela atténue les réponses immunitaires et diminue le flux sanguin cutané, ce qui pourrait expliquer le risque accru de carcinome épidermoïde cutané chez les fumeurs [20]. Pourtant, plusieurs hypothèses, bien que non concluantes, ont été suggérées pour expliquer l'association inverse entre le tabagisme et le risque de carcinome basocellulaire et de mélanome.

Par exemple, pour le carcinome épidermoïde cutané sur des sites exposés au soleil, l'augmentation de la signalisation de la voie Notch a un effet oncosuppressif. Pour le mélanome, le carcinome basocellulaire nodulaire et superficiel, le carcinome de Merkel et le carcinome épidermoïde cutané dans les sites protégés du soleil, une signalisation Notch accrue a un effet oncogène. Or, on a constaté que la voie Notch était régulée à la baisse chez les fumeurs, ce qui pourrait fournir une explication à l'association protectrice du tabagisme sur le mélanome et le carcinome basocellulaire nodulaire et au risque plus élevé de carcinome épidermoïde cutané sur les sites exposés au soleil [25-28].

Évidemment, les résultats de ces études ne doivent pas être utilisés comme une incitation à commencer ou à continuer à fumer, ni comme des arguments en faveur des avantages potentiels du tabagisme.

■ Lupus

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune complexe et multisystémique dont on pense que la pathogenèse fait intervenir des facteurs génétiques et environnementaux [29]. Il est possible que des expositions environnementales courantes, telles que le tabagisme et la consommation d'alcool, puissent modifier le risque de développement de la maladie chez certains individus.

Plusieurs études se sont intéressées au rôle du tabagisme dans la pathogenèse du lupus érythémateux systémique. Elles ont montré qu'un tabagisme actif favorisait les manifestations cutanées de lupus érythémateux systémique, entretenait les lésions de lupus chronique et interférait avec l'efficacité du traitement par antipaludéens de synthèse, de façon dose-dépendante et réversible à l'arrêt de l'intoxication.

>>> Le lupus érythémateux cutané chronique, qui affecte principalement les zones photo-exposées, est associé au tabagisme. Des auteurs ont voulu évaluer l'association entre le tabagisme et le lupus érythémateux cutané chronique [30]. Pour cela, ils ont mené une étude cas-témoins sur 57 cas atteints de lupus érythémateux cutané chronique et 215 témoins sains. Ils ont relevé une prévalence du tabagisme plus élevée chez les cas de lupus érythémateux cutané chronique (84 %) comparés aux témoins (33 %). L'OR ajusté pour le sexe, l'âge et l'indice d'ultraviolets dans la ville d'origine était de 14 (IC95 % : 6-34 ; p < 0,01). L'exposition cumulée au tabac n'était pas liée au développement pré-maturé du lupus érythémateux cutané chronique. Au début de la maladie, les fumeurs avaient une atteinte plus étendue que les non-fumeurs ; l'atteinte des membres supérieurs était aussi statistiquement liée au tabagisme.

>>> D'autres auteurs au Canada se sont intéressés à l'association entre le taba-

POINTS FORTS

- Même si certaines études semblent montrer un rôle protecteur du tabac pour l'acné et la rosacée, il pourrait exister des biais de méthodologie.
- Le tabagisme pourrait augmenter modérément le risque de carcinome spinocellulaire et réduire légèrement le risque de carcinome basocellulaire ou encore de mélanome.
- Le tabagisme actif favoriserait les manifestations cutanées de lupus érythémateux systémique, entretiendrait les lésions de lupus chronique et interférerait avec l'efficacité du traitement par antipaludéens de synthèse, de façon dose-dépendante et réversible à l'arrêt de l'intoxication.

gisme et l'atteinte cutanée dans le cadre du lupus érythémateux systémique [31]. Ils avaient une cohorte de 1346 patients (91 % de femmes), l'âge moyen était de 47 ± 14 ans et la durée moyenne de la maladie était de 13 ± 10 ans. Au total, 41 % des patients avaient déjà fumé, 14 % étaient des fumeurs actuels et 27 % des anciens fumeurs. Des manifestations cutanéomuqueuses actives sont survenues chez 28 % des patients et des atteintes cutanées chez 15 % d'entre eux. En ce qui concerne les critères ACR, une éruption malaire était notée chez 60 % des patients, une éruption discoïde chez 17 % et une photosensibilité chez 56 % des patients.

Dans l'analyse multivariée, un tabagisme actif était associé à une éruption active du lupus érythémateux systémique : OR = 1,6 (IC95 % : 1,1-2,5). Le fait d'avoir déjà fumé était associé à une éruption discoïde (OR = 2,4 [IC95 % : 1,7-3,3]) et à la photosensibilité (OR = 1,47 [IC95 % : 1,1-1,9]) ainsi qu'au score cutané total ACR (OR = 1,5 [IC95 % : 1,2-1,8]). Il n'y avait pas d'association entre un tabagisme antérieur et des manifestations cutanées actives. Aucune association n'était trouvée entre le tabagisme et les lésions cutanées ou les ulcères muqueux. Aucune interaction n'était observée entre le tabagisme et les antipaludéens de syn-

thèse. Dans cette étude canadienne, un tabagisme actif était bien associé à une éruption cutanée active du lupus érythémateux systémique et un tabagisme antérieur au score cutané total ACR. Cela constitue une motivation supplémentaire pour l'arrêt du tabac chez les patients suivis pour un lupus érythémateux.

>>> D'autres auteurs ont réalisé une revue importante de la littérature autour de l'association entre le tabagisme, la consommation d'alcool et le risque de développer le lupus érythémateux cutané [29]. Ils ont mis en évidence plusieurs études épidémiologiques en faveur du risque accru de lupus érythémateux systémique chez les fumeurs dont voici les principaux résultats [29] :

- Dans la plupart de ces études, le tabagisme actif était un facteur de risque plus important que le tabagisme antérieur [32-34].
- Deux études ont montré une relation dose-réponse, dans laquelle une exposition quotidienne ou cumulative plus élevée à la fumée de cigarette était associée à un risque plus élevé de risque de lupus érythémateux systémique [32, 33].
- Trois autres études n'ont pas pu mettre en évidence d'effet dose [34-36].

- Une méta-analyse de 2004 portant sur sept études cas-témoins et deux études de cohorte a révélé que les fumeurs actuels, mais pas les anciens fumeurs, présentaient un risque légèrement accru de lupus érythémateux systémique par rapport aux non-fumeurs : OR = 1,50 (IC95 % : 1,09-2,08) [37].

- Concernant la gravité, certains auteurs Ghaussy *et al.* [35] ont étudié la corrélation entre le statut tabagique et l'activité de la maladie (score SLE *Disease Activity Index*) et les dommages cumulatifs causés aux organes (score SLE *International Collaborating Clinics* [SLICC]/*American College of Rheumatology Damage Index* [ACR-DI]). Ils ont constaté que les scores SLEDAI étaient significativement plus élevés sur une période de 6 mois chez les fumeurs actuels comparés aux anciens fumeurs et aux personnes n'ayant jamais fumé ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative dans les scores SLICC/ACR-DI. D'autres auteurs (Turchin *et al.*) [38] ont signalé que les fumeurs actifs avaient des manifestations cutanées plus graves que les anciens fumeurs ou les personnes n'ayant jamais fumé.

- Concernant l'efficacité des antipaludéens de synthèse, une étude a montré qu'il était probable que le tabagisme diminue l'efficacité des antipaludéens chez les patients atteints de lupus érythémateux cutané [39].

- Concernant le lien entre le tabagisme et une atteinte systémique, le tabagisme était associé à un lupus érythémateux systémique plus sévère avec une plus grande atteinte des systèmes organiques. Rubin *et al.* [40] ont constaté que, parmi les patients atteints de lupus érythémateux systémique, les fumeurs actifs avaient plus d'épisodes de pleurésie, de péritonite et de symptômes neuropsychiatriques comparés aux anciens fumeurs ou aux personnes n'ayant jamais fumé. Ward *et al.* ont observé que, parmi les patients atteints de néphropathie lupique, ceux qui fumaient présentaient un dévelop-

Revue générale

pement accéléré de l'insuffisance rénale terminale [41]. Cependant, l'incidence de la néphropathie néphrétique n'était pas associée à l'exposition au tabac dans une autre étude [42]. Le tabagisme était également associé à un risque plus élevé d'événements thrombotiques [43] et d'ostéonécrose [44] chez les patients suivis pour un lupus érythémateux systémique.

De façon générale, on connaît moins bien le rôle du tabagisme dans le développement des maladies auto-immunes. La fumée de cigarette contient de nombreux composants potentiellement toxiques, notamment des goudrons, de la nicotine, du monoxyde de carbone et des hydrocarbures aromatiques polycycliques et cette exposition peut directement endommager les protéines endogènes et l'ADN et induire un stress oxydatif impliqué dans l'apparition de la maladie [45-47]. La fumée de cigarette entraîne également des changements épigénétiques, dont certains pourraient moduler les gènes impliqués dans les voies de l'inflammation et de l'auto-immunité, ce qui déclencherait peut-être le lupus érythémateux systémique [48, 49].

Enfin, l'exposition à la fumée de cigarette a des effets néfastes sur l'immunité humorale et à médiation cellulaire. La fumée de cigarette augmente la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha, les interleukines (IL) 1, 6, 8 et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes macrophages (GM-CSF), et diminue les niveaux de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL10 [50].

Compte tenu des effets nocifs du tabagisme sur le système immunitaire et de son immunogénicité, il est possible qu'il puisse contribuer à la susceptibilité auto-immune, notamment chez certains individus génétiquement prédisposés. À la lecture de ces études, il est fondamental de viser un arrêt complet du tabac pour tous les patients atteints de lupus érythémateux systémique.

Nous avons vu au cours de cet article l'importance du rôle du tabac sur certaines dermatoses (choisies au préalable), mais le tabac a des effets délétères sur bien d'autres dermatoses et, de façon générale, il est très toxique sur l'ensemble des organes. Le dermatologue doit donc proposer un sevrage tabagique à tous ses patients, d'un point de vue dermatologique mais aussi général, en s'appuyant sur le test de Fagerström pour évaluer leur degré de dépendance et proposer un accompagnement médical adéquat.

BIBLIOGRAPHIE

1. Just-Sarobé M. Smoking and the skin. *Actas Dermosifiliogr*, 2008;99:173-184.
2. ROMBOUTS S, NIJSTEN T, LAMBERT J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007;21:326-333.
3. BHATE K, WILLIAMS HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*, 2013;168:474-485.
4. SCHÄFER T, NIENHAUS A, VIELUF D *et al*. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol*, 2001;145:100-104.
5. MILLS CM, PETERS TJ, FINLAY AY. Does smoking influence acne? *Clin Exp Dermatol*, 1993;18:100-101.
6. KLAZ I, KOCHBA I, SHOHAT T *et al*. Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. *J Invest Dermatol*, 2006;126:1749-1752.
7. CHUH A. T, ZAWAR V, WONG WCW *et al*. The association of smoking and acne in men in Hong Kong and in India: a retrospective case-control study in primary care settings. *Clin Exp Dermatol*, 2004;29:597-599.
8. FIROOZ A, SARHANGNEJAD R, DAVOUDI SM *et al*. Acne and smoking: is there a relationship? *BMC Dermatol*, 2005;5:2.
9. YUAN X, YIN D. Association between rosacea and smoking: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*, 2021;34:e14747.
10. LI S, CHO E, DRUCKER AM *et al*. Cigarette Smoking and Risk of Incident Rosacea in Women. *Am J Epidemiol*, 2017;186:38-45.
11. GIBSON JAG, DOBBS TD, GRIFFITHS R *et al*. The association of smoking and socioeconomic status on cutaneous melanoma: a population-based, data-linkage, case-control study. *Br J Dermatol*, 2020;182:1136-1147.
12. JONES MS, JONES PC, STERN SL *et al*. The Impact of Smoking on Sentinel Node Metastasis of Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2017;24:2089-2094.
13. SONDERMEIJER L, LAMBOO LGE, DE WAAL AC *et al*. Cigarette Smoking and the Risk of Cutaneous Melanoma: A Case-Control Study. *Dermatol Basel Switz*, 2020;236:228-236.
14. YERGER VB, MALONE RE. Melanin and nicotine: A review of the literature. *Nicotine Tob Res*, 2006;8:487-498.
15. MILLS CM, HILL SA, MARKS R. Altered inflammatory responses in smokers. *BMJ*, 1993;307:911.
16. GRANT WB. Skin aging from ultraviolet irradiance and smoking reduces risk of melanoma: epidemiological evidence. *Anticancer Res*, 2008;28:4003-4008.
17. PIRIE K, BERAL V, HEATH AK *et al*. Heterogeneous relationships of squamous and basal cell carcinomas of the skin with smoking: the UK Million Women Study and meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer*, 2018;119:114-120.
18. ARAFA A, MOSTAFA A, NAVARINI AA *et al*. The association between smoking and risk of skin cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*, 2020;31:787-794.
19. LEONARDI-BEE J, ELLISON T, BATH-HEXTALL F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol*, 2012;148:939-946.
20. DEHERTOG SA, WENSVEEN CA, BASTIAENS MT *et al*. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol*, 2001;19:231-238.
21. D'ERRICO M, CALCAGNILE A, IAVARONE I *et al*. Factors that influence the DNA repair capacity of normal and skin cancer-affected individuals. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 1999;8:553-559.
22. REES JR, STUKEL TA, PERRY AE *et al*. Tea consumption and basal cell and squamous cell skin cancer: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 2007;56:781-785.
23. KESSIDES MC, WHELESS L, HOFFMAN-BOLTON J *et al*. Cigarette smoking and malignant melanoma: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:84-90.
24. SHORS AR, SOLOMON C, McTIERNAN A *et al*. Melanoma risk in relation to height, weight, and exercise (United

- States). *Cancer Causes Control*, 2001; 12:599-606.
25. PANELOS J, MASSI D. Emerging role of Notch signaling in epidermal differentiation and skin cancer. *Cancer Biol Ther*, 2009;8:1986-1993.
 26. BALINT K, XIAO M, PINNIX CC *et al*. Activation of Notch1 signaling is required for beta-catenin-mediated human primary melanoma progression. *J Clin Invest*, 2005;115:3166-3176.
 27. NAKAYAMA K. Growth and progression of melanoma and non-melanoma skin cancers regulated by ubiquitination. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2010;23:338-351.
 28. ZHANG M, BISWAS S, QIN X *et al*. Does Notch play a tumor suppressor role across diverse squamous cell carcinomas? *Cancer Med*, 2016;5:2048-2060.
 29. TAKVORIAN SU, MEROLA JF, COSTENBADER KH. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2014;23:537-544.
 30. MIOT HA, BARTOLI MIOT LD, HADDAD GR. Association between discoid lupus erythematosus and cigarette smoking. *Dermatology*, 2005;211:118-122.
 31. BOURRÉ-TESSIER J, PESCHKEN CA, BERNATSKY S *et al*. Association of smoking with cutaneous manifestations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*, 2013;65:1275-1280.
 32. KIYOHARA C, WASHIO M, HORIUCHI T *et al*. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study in a Japanese population. *J Rheumatol*, 2012;39:1363-1370.
 33. HARDY CJ, PALMER BP, MUIR KR *et al*. Smoking history, alcohol consumption, and systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis*, 1998;57:451-455.
 34. NAGATA C, FUJITA S, IWATA H *et al*. Systemic lupus erythematosus: a case-control epidemiologic study in Japan. *Int J Dermatol*, 1995;34:333-337.
 35. GHAUSSY NO, SIBBITT W, BANKHURST AD *et al*. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2003;30:1215-1221.
 36. COOPER GS, DOOLEY MA, TREADWELL EL *et al*. Smoking and use of hair treatments in relation to risk of developing systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2001;28:2653-2356.
 37. COSTENBADER KH, KIM DJ, PEERZADA J *et al*. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*, 2004; 50:849-857.
 38. TURCHIN I, BERNATSKY S, CLARKE AE *et al*. Cigarette smoking and cutaneous damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2009;36:2691-2693.
 39. BOGDANOS DP, SMYK DS, RIGOPOULOU EI *et al*. Twin studies in autoimmune disease: genetics, gender and environment. *J Autoimmun*, 2012;38:156-169.
 40. RUBIN RL, HERMANSON TM, BEDRICK EJ *et al*. Effect of cigarette smoke on autoimmunity in murine and human systemic lupus erythematosus. *Toxicol Sci*, 2005;87:86-96.
 41. WARD MM, STUDENSKI S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med*, 1992; 152:2082-2088.
 42. McALINDON T, GIANNOTTA L, TAUB N *et al*. Environmental factors predicting nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 1993;52:720-724.
 43. HO KT, AHN CW, ALARCÓN GS *et al*. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXVIII. Factors predictive of thrombotic events. *Rheumatol Oxf Engl*, 2005;44:1303-1307.
 44. MONT MA, GLUECK CJ, PACHECO IH *et al*. Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1997;24:654-662.
 45. PRYOR WA, STONE K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann N Y Acad Sci*, 1993;686:12-27; discussion 27-28.
 46. CHURCH DF, PRYOR WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect*, 1985;64:111-126.
 47. WANG G, PIERANGELI SS, PAPALARDO E *et al*. Markers of oxidative and nitrosative stress in systemic lupus erythematosus: correlation with disease activity. *Arthritis Rheum*, 2010;62:2064-2072.
 48. COSTENBADER KH, GAY S, ALARCÓN-RIQUELME ME *et al*. Genes, epigenetic regulation and environmental factors: which is the most relevant in developing autoimmune diseases? *Autoimmun Rev*, 2012;11:604-609.
 49. MATHERS JC, STRATHDEE G, RELTON CL. Induction of epigenetic alterations by dietary and other environmental factors. *Adv Genet*, 2010;71:3-39.
 50. ARNSEN Y, SHOENFELD Y, AMITAL H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun*, 2010;34:258-265.

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

I Revues générales

Gestion du temps en cabinet libéral

RÉSUMÉ : La dermatologie libérale moderne exige non seulement des compétences médicales mais aussi des compétences managériales. À l'instar de la bonne gestion financière, une bonne gestion de la ressource temps participera à l'épanouissement du praticien et de son entourage, et à la satisfaction de ses patients. Bien gérer son temps et être organisé n'est pas inné mais est une compétence à acquérir et à améliorer. Il n'y a cependant pas de schéma pré établi et chacun est libre de ses choix de vie. Cet article expose quelques outils et réflexion de gestion du temps.



E. PARANT

Vice-président de la Société française de Dermatologie
Dermatologue libéral, CLISSON.

Le temps est une ressource précieuse pour les médecins libéraux. Les dermatologues subissent de plein fouet la pénurie de professionnels de santé organisée par les pouvoirs publics afin de réduire les dépenses de santé à partir de 1971 (création du *numerus clausus*).

Accaparés par les activités de soins, les praticiens libéraux sont très exposés au surmenage. 50 % des dermatologues américains rapportaient en 2021 une expérience de burn-out qui impactait leur efficacité professionnelle mais également leur santé mentale avec 19 % des praticiens rapportant des idées suicidaires. 400 suicides par an ont ainsi été rapportés parmi les médecins américains chaque année, surtout parmi les femmes [1].

Principes généraux de gestion du temps

1. Donner la priorité aux priorités

Le général Dwight Eisenhower, en charge de la supervision de la plus grande opé-

ration navale de tous les temps le 6 juin 1944, était un homme particulièrement organisé. Il avait mis au point une analyse des tâches selon une matrice à deux paramètres (importance et urgence) (**tableau I**). Une attention particulière doit être apportée à vos priorités de vie professionnelles et personnelles qui doivent être clarifiées.

La première case (tâches importantes et urgentes), par exemple une urgence médicale telle qu'une infection bactérienne grave, est toujours traitée en priorité et ne souffre d'aucune discussion. En fait, la case la plus importante de cette matrice est celle, trop souvent négligée, des actions importantes et non urgentes. Les activités importantes et non urgentes seront planifiées et priorisées dans votre calendrier, idéalement au moment où votre énergie est la plus élevée [2]. Dans cette catégorie, on placera, au niveau professionnel, toutes actions de formations, le travail personnel de veille bibliographique, l'organisation du cabinet, la mise en place d'habitudes vertueuses de transmission du savoir aux plus jeunes ou à d'autres professionnels de santé, par exemple.

	Tâche urgente	Tâche non urgente
Tâche importante	À faire en priorité	À planifier et à faire en priorité
Tâche non importante	À déléguer	À déléguer ou ignorer

Tableau I : Matrice Eisenhower.

Sur le plan personnel, il sera capital de prendre soin de soi, tant physiquement que psychiquement. On réalisera les bilans de santé nécessaires, s'astreindra à une bonne hygiène de vie et établira un rythme de travail adapté à chacun. Nous avons le luxe de pouvoir organiser notre planning comme nous l'entendons, ou presque... Il n'en demeure pas moins que nous avons un rôle et une responsabilité dans l'accès au soin, le suivi des patients et la continuité des soins. C'est la noblesse de notre fonction.

2. Levier de la planification : visualiser vos objectifs et vos projets

L'utilisation d'un agenda permet d'anticiper les périodes de tensions et de mieux répartir les tâches. Par exemple, on pourra anticiper les urgences médicales en libérant des plages libres pour les rendez-vous d'urgence qui seront ouvertes hebdomadairement.

Lors des projets importants, l'utilisation d'un rétroplanning sera utile. Un rétroplanning est une représentation graphique des actions d'un projet avec une *deadline*.

Par exemple, la mise en place du projet 365 SFD, avec les différentes étapes chronologiques, est parfaitement résumée sur



Fig. 2 : Calendrier Seinfeld (ne pas briser la chaîne).

le rétroplanning (fig. 1). On peut également l'appliquer pour tout projet.

Rester motivé : l'utilisation d'un calendrier Seinfeld (fig. 2). Jerry Seinfeld, humoriste américain, avait une manière efficace de travailler chaque jour : cocher d'une croix la tâche à effectuer quotidiennement sur un simple calendrier et ne pas briser la chaîne

3. Chunking

Cette technique consiste à regrouper des tâches identiques dans une même unité de temps et de lieu. Très souvent pratiquée sans en avoir conscience, le gain de temps et d'énergie est considérable. Aussi, il est recommandé de réserver des plages horaires dévolues à telle ou telle activité : programmer ses petites chirurgies et activités laser par demi-journée. Se réserver 1 h de la journée pour ses tâches administratives, courriels ou appels téléphoniques.

Le temps de concentration pour passer d'une action à une autre étant de quelques minutes, l'enchaînement de tâches identiques vous épargnera ce gaspillage [3].

4. Connaissance de soi

Chaque personne appréhende sa relation au temps suivant des modalités propres qu'on peut catégoriser en plusieurs profils psychologiques [4] :

– l'**altruiste** désireux de "faire plaisir" dans la crainte de déplaire. Cela évite



Fig. 1 : Rétroplanning 365 SFD (Philippe Fournier).

Revue générale

les conflits à court terme au prix de tensions à long terme. Il devra aussi “penser un peu à lui” et devra apprendre à dire non ;

– **le “travaillomane”**. La valeur travail est très forte et il est prêt à se retroucher les manches et se jeter corps et âme dans des tâches gigantesques. En réalité, cette personne aura tendance à rendre les tâches plus compliquées qu’elles ne sont, devra travailler à la simplification et à limiter la dispersion. L’important sera de regarder le résultat et non pas les efforts déployés ;

– **personne dont “fais-vite” est la devise**. De très nombreux objectifs sont fixés à la journée. Chaque minute est chronométrée mais Monsieur “fais vite” ne pourra pas boucler la moitié de ses tâches. Ceci participera à son stress et aura également un impact négatif sur son entourage. Une amélioration significative sera apportée par gestion de son temps avec la priorisation des tâches, l’organisation du travail et de ses pauses ;

– **le “soit fort”**. Pas question d’afficher la moindre faiblesse. Tout travail est accepté. “Ça devrait passer... je profite des embouteillages pour boucler un dossier urgent”. Le risque de point de rupture et de *burn out* est important. Cette personne devra apprendre à déléguer, à se fixer des objectifs plus réalistes, accepter d’exprimer son ressenti et s’accorder le droit à l’erreur ;

– **personne en quête de perfection**. “Sois parfait” est un voleur de temps. Cette personne perd un temps considérable dans les détails annexes et en oublie l’essentiel. Un recentrage sur les priorités est fondamental, de même qu’un travail sur soi.

5. Une chasse aux voleurs de temps devra être entreprise

Une auto-analyse est impérative. Observons-nous une journée. Des actions récurrentes, compulsives, addictives même, peuvent nous rogner du capital temps : surf sur internet, réseaux “sociaux”, sites marchands, temps de transport trop longs...

POINTS FORTS

- La matrice Eisenhower est la priorisation des tâches selon leur degré d’importance et d’urgence
- Le *chunking* ou l’art organiser en unité de temps et de lieu des actions identiques est un outil puissant.
- Savoir déléguer et bien s’entourer est la clé du succès : l’interdépendance est supérieure à l’indépendance
- Savoir se préserver : garder du temps à soi pour se ressourcer et recharger ses batteries.

“La perfection, ce n’est pas quand il n’y a plus rien à ajouter mais plus rien à supprimer”, disait Antoine de Saint Exupéry.

6. Délégation des tâches

Dans son livre iconoclaste “*La semaine de 4 heures*”, Tim Ferriss utilise le levier de la délégation et d’externalisation de tâches au maximum afin de ne travailler plus que 4 heures par semaine [5] ! Au cabinet, il est conseillé, par exemple, de déléguer le courrier (secrétariat), l’entretien des locaux, la comptabilité, l’informatique.

Un assistant médical formé ou un infirmier permettront également de gagner en efficacité. Vous pouvez également gagner du temps médical en ayant recours à un ou des remplaçants ou à un dermatologue collaborateur. L’intérêt principal d’être épaulé par un collègue est d’assurer une meilleure continuité des soins. Au domicile également, il est impératif de se faire aider !

Pour chacune des délégations, et à moins que vous ayez une âme de chef d’entreprise, il est souvent préférable d’utiliser une société de service que d’embaucher du personnel. Des factures sont nettement plus légères en contraintes qu’une augmentation de la masse salariale et limitent les aléas de la gestion du personnel.

Une étude récente de la FFFCEDV (Fédération française de Formation

continue en Dermatologie-Vénéréologie) a montré que près de la moitié des dermatologues français présentait des signes d’épuisement professionnel. Les dermatologues possédant un secrétariat au cabinet sont moins soumis significativement au risque de *burn out* (46 %) et de stress que ceux qui n’en possèdent pas (63 %) [6].

7. Synergies et collaborations

Le travail d’équipe, les échanges inter-spécialités sont évidents et structurels dans les hôpitaux. C’est une raison de leur attractivité. De plus, la recherche et l’enseignement universitaires placent les CHU au sommet de la pyramide des synergies. Réunissez dans un même lieu, des enseignants-chercheurs, des cliniciens, des étudiants, une pléiade de personnel paramédical, des pharmaciens dans des locaux bien agencés et bien entretenus par une armée de personnel technique et vous créerez un pôle d’excellence. Le mode d’exercice représenté par un professionnel de santé isolé travaillant seul, en toute indépendance, au rez-de-chaussée de sa résidence principale, comme le faisait les médecins de famille, semble appartenir au passé.

Pour Stephen Covey, il est souhaitable d’évoluer sur le plan professionnel de la dépendance à l’indépendance, étape intermédiaire qui mène à l’interdépendance [7]. Il est possible, et conseillé également en secteur libéral, de travailler en

groupe. On pourra envisager de rejoindre des regroupements de praticiens dans le cadre de cabinets de groupes, de CPTS, de cliniques, de plateaux techniques qui offrent un large panel de partages d'informations, de matériel, et de collaborations. De nombreuses instances et liens professionnels variés sont disponibles pour améliorer notre formation et rester en contact avec nos confrères.

8. Formations et informations

L'accès à la formation et l'information est une ressource précieuse. Les associations départementales de formations médicales continues (FMC), membre de la FFFCEDV, la Société française de dermatologie, de même que les revues accessibles aux dermatologues contribuent à la mise à jour des connaissances.

Le Syndicat national des dermatologues et vénéréologues (SNDV) propose également des formations pour médecins et assistants et des DPC.

9. Dermatologie 3.0

L'utilisation de l'outil informatique a permis une révolution dans nos pratiques quotidiennes. Une bonne connaissance du logiciel métier avec la création de fiches d'informations, d'ordonnance type permet un précieux gain de temps. L'accès à de nombreuses ressources et formations en ligne permet également de se former en évitant des déplacements inutiles. La télémedecine permet de consulter et donner des avis à distance. Elle est particulièrement adaptée aux régions isolées et sous-dotées en dermatologues. La FFFCEDV organise régulièrement des journées dédiées au numérique.

■ Conclusion

L'organisation de son mode d'exercice et de son temps permet un exercice professionnel plus serein. Il existe de nombreuses possibilités d'améliorer sa gestion du temps et, clairement, le travail

collaboratif, le regroupement de tâches, une bonne connaissance de soi-même, une bonne maîtrise du numérique constituent des clés majeures du gain de temps.

BIBLIOGRAPHIE

1. LEE MS, VINOD E, NAMBU DIRI J. Beyond burnout: talking about physician suicide in dermatology. *Am Acad Dermatol*, 2021;85:1055-1056.
2. Pascale Bélorgey : *La boîte à outils de la gestion du temps*. 2014, Ed. Dunod.
3. Xavier Delengaine : *101 astuces pour mieux s'organiser*. 2014, Ed. Eyrolles
4. Frédéric Dulieu : *Les 5 clés pour gérer son temps*. 2018, Ed. Dunod.
5. Timothy Ferriss : *La semaine de 4 heures*. 2009, Ed. Pearson.
6. JOUAN N, TAIEB C, HALIOUA B *et al.* Burn out among french dermatologists: a national survey. *J Europ Acad Dermatol Venereol*, 2022;37:e194-e196.
7. STEPHEN R. Covey : *Les 7 habitudes*. Ed. J'ai lu 2013.

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



RUBOZINC

Gluconate de zinc

15 mg

Indiqué en cas
d'**acné inflammatoire**
de sévérité
mineure et moyenne
et d'**acrodermatite**
entéropathique.



Voie orale



Compatible
avec l'exposition
solaire



Remboursé à 30%
par la sécurité
sociale
Prescription médicale
facultative



Boîte de **60** gélules

POSOLOGIE**

ACRODERMATITE ENTÉROPATHIQUE

1 gélule par jour au moins jusqu'à la puberté.
Au moment de la puberté, **2 gélules par jour**.
Après cette phase de croissance, il est possible de
revenir à 1 gélule par jour sous contrôle de la zincémie
plasmatique.

ACNÉ

2 gélules par jour pendant 3 mois, puis
1 gélule par jour.

MODE D'ADMINISTRATION : Voie orale

La gélule doit être prise avec un grand verre d'eau, à
distance des repas (plus de 2 heures si possible).

Le gluconate de zinc peut être prescrit dans une **acné inflammatoire** très légère à moyenne
en cas de contre indication ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux*.

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

*Conformément à la recommandation de bonne pratique sur le traitement de l'acné par voie locale et générale publiée par la Haute Autorité de Santé Décision HAS n°2015.0148/DC/SBPP du 10 juin 2015.

**La prise de ce médicament est déconseillée chez l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route liée à la forme gélule.

AMM n° 3400937054454 (boîte de 60 gélules)

Titulaire de l'A.M.M.
Labcatat
ZAC du Font de l'Orme
1198, avenue du docteur Maurice Donat
06250 MOUGINS FRANCE

Exploitant
Laboratoire des GRANIONS
Le Mercator
7, rue de l'Industrie
98000 MONACO

Pour une information complète sur
ce médicament, consultez le RCP
disponible sur le site <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou flashez ce QR code.

