Mensuel
Septembre 2023
Cahier 1

réalités

n° 323

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Le dossier :

Que devient la prise en charge du mélanome ?

Coordination : B. Dréno

Dermatoses fréquentes du nouveau-né

Actualités dans la mastocytose de l'adulte

Allergènes nouveaux ou rares dans les produits cosmétiques

Le prurigo nodulaire chronique en 2023

Actualités dans la nécrolyse épidermique

Actualités dans la nécrolyse épidermique

→ **Sommaire complet en page 5**

www.realites-dermatologiques.com

La FMC du dermatologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

LA CONFIANCE QUI SE VOIT

DP 22 10 - 22/04/69472195/PM/003

meto/ect® STYLO

méthotrexate 50 mg/ml

1er stylo* injecteur en sous-cutané avec une gamme exclusive de 10 dosages [1]

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

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

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

medac

* Ayant obtenu l'AMM en 2015 [1]

1. Résumé des caractéristiques du produit METOJECT® solution injectable en stylo prérempli

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

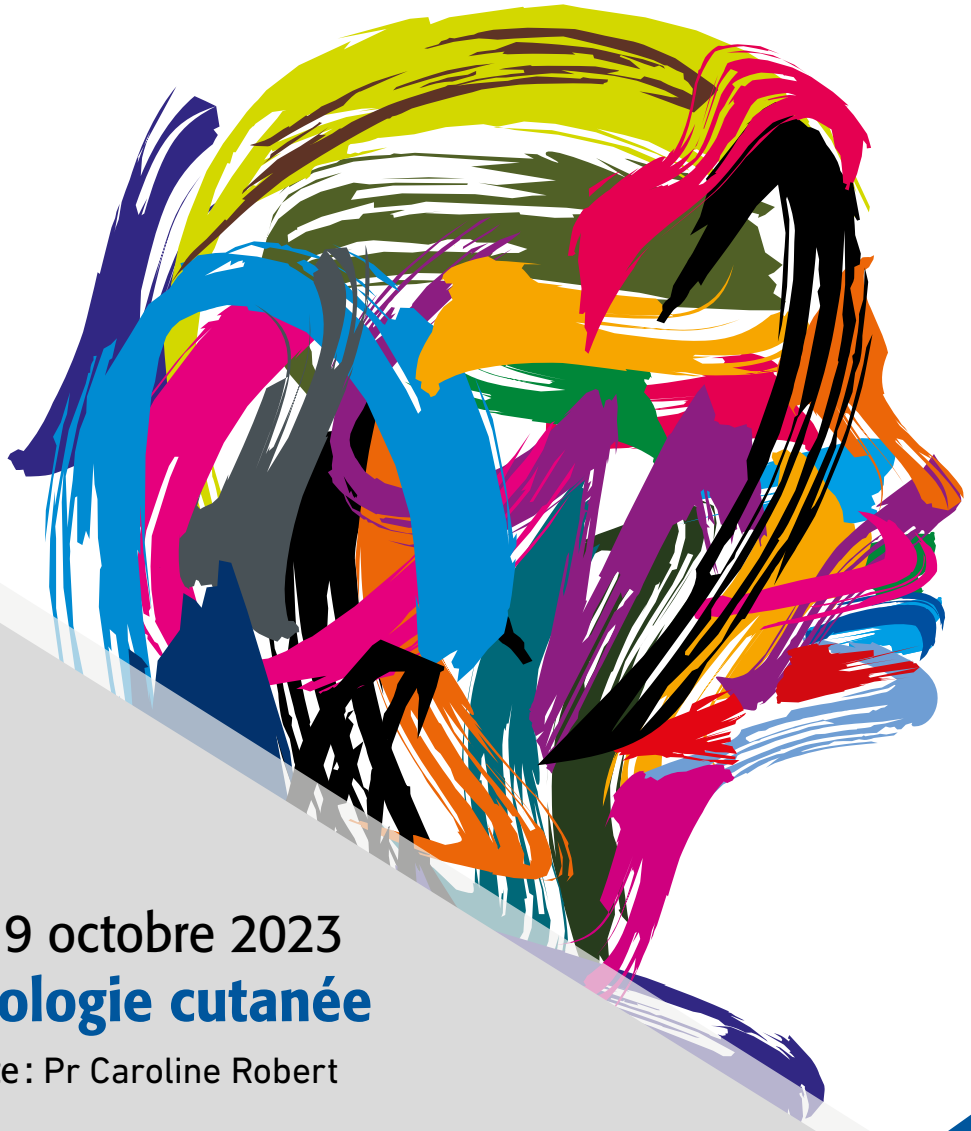
Information médicale/Pharmacovigilance/
Réclamations qualité : *infomed@medac.fr*

medac
SAS au capital de 40 000 euros - RCS LYON 530 641 042
23 rue Pierre Gilles de Gennes 69007 LYON + 33 (0)4 37 66 14 70 - www.medac.fr

Bienvenue aux

18es JRD

CNIT Forest – Paris-La Défense



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

BIENTÔT DISPONIBLE

SPEVIGO® EST INDIQUÉ CHEZ LES ADULTES DANS LE TRAITEMENT DES POUSSÉES DE PSORIASIS PUSTULEUX GÉNÉRALISÉ (PPG) EN MONOTHÉRAPIE.

Contrôlez enfin les poussées de PPG

22-0902 – 23/01/68300246/PM/002 – 01/2023 – Boehringer Ingelheim France

AMM conditionnelle dans l'attente de données d'efficacité et de sécurité complémentaires dans le traitement des poussées récurrentes de PPG chez l'adulte.

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.
Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie.

Non remboursé Séc. Soc. et non agréé aux collectivités à ce jour (demande d'admission à l'étude).
Pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-1 du Code de la Sécurité Sociale au titre de l'autorisation d'accès précoce accordée par la HAS le 16 Mars 2023.

Spevigo®
(spésolimab)

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant ce QR Code.

Boehringer Ingelheim

réalités

Thérapeutiques en
DERMATO-VÉNÉROLOGIE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr G. Abiached, 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. Moraillon, Dr N. Schartz

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 édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Impression : espaceGrafic
Mutilva Baja – Espagne
Commission Paritaire : 0127 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 3e trimestre 2023

Sommaire

Septembre 2023

n° 323

Cahier 1

Le dossier

Que devient la prise en charge du mélanome ?

7 **Éditorial**
Immunothérapie et thérapie ciblée étendent leur spectre d'action du mélanome métastatique au mélanome primitif
B. Dréno

10 **Que devient la prise en charge du mélanome primitif en 2023 ?**
H. Montaudié

16 **Quand et comment prescrire la thérapie ciblée dans le mélanome métastatique ?**
E. Maubec

24 **L'immunothérapie : quelle place respective de l'anti-PD1 seul et de son association avec l'ipilimumab ?**
E. Gérard

30 **Quand proposer un traitement adjuvant dans le mélanome ?**
F. Amatore

37 **En pratique, on retiendra**

Revues générales

38 **Dermatoses fréquentes du nouveau-né**
M. E Marniquet-Fabre

44 **Actualités dans la mastocytose de l'adulte**
C. Bulai-Livideanu, I. Dreyfus, M. Severino-Freire

52 **Allergènes nouveaux ou rares dans les produits cosmétiques**
E. Amsler

57 **Le prurigo nodulaire chronique en 2023**
J.D. Bouaziz

61 **Actualités dans la nécrolyse épidermique**
T. Bettuzzi

69 **Actualités dans le syndrome de Wells**
P. Modiano

Actualité

73 **Étude RESO : données de vie réelle sur l'efficacité et la tolérance des JAKi pour le traitement de la DA à la lumière des dernières mesures recommandées par le PRAC**
Z. Reguiaï, F. Maccari

Un cahier 2 "SpeedDI
Compte rendu de la soirée du 23 mai 2023"
est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 60.

Image de couverture :
©Nemes Laszlo@shutterstock.com

Tremfya® (guselkumab)

AVANCER SE PROJETER SOURIRE

Inhibiteur anti-IL-23 SÉLECTIF, 100 % HUMAIN, indiqué dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique*[1]

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

Un DOSAGE UNIQUE et seulement 6 injections sous-cutanées/an[1]

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'ADULTE[1]

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'ADULTE[1]

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®.

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

janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

22/01/68372441/PM/017 - CP-291637-01/2022

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Éditorial

Immunothérapie et thérapie ciblée étendent leur spectre d'action du mélanome métastatique au mélanome primitif

B. DRÉNO
Service de Dermatologie, CHU de NANTES.

Un sujet de discussion et de réflexion, pour nous dermato-oncologues, est de savoir prendre la bonne décision entre immunothérapie avec un seul anticorps anti-PD-1 ou immunothérapie combinée, avec notamment l'ipilimumab chez un patient porteur d'un mélanome au stade métastatique. La réponse à cette question ne peut pas être complètement trouvée dans les livres ou à travers des recommandations, car elle fait appel à l'expertise professionnelle du médecin. En effet, elle implique l'évaluation la plus exacte possible du rapport bénéfice-risque pour le patient, rapport qui est différent pour chaque patient en fonction de son contexte global.

Aujourd'hui, on sait que le traitement combiné par immunothérapie donne plus de rémission complète mais surtout de plus longue durée avec un arrêt plus fréquent. Alors pourquoi hésiter ? Parce que l'immunothérapie, et en particulier l'immunothérapie combinée, est associée à des effets secondaires sévères de fréquence élevée, mais surtout à un risque de persistance de ces effets secondaires, notamment endocriniens, à l'arrêt du traitement. On commence aujourd'hui, grâce à l'immunothérapie, à parler de guérison du mélanome métastatique mais au prix souvent d'une diminution de la qualité de vie. Cette situation, certes, ne se posait pas il y a 10 ans. L'identification de marqueur prédictif de la réponse au traitement sera, dans ce contexte, d'un apport certain. Un autre espoir, peut-être, avec la nouvelle association anti PD-1 et anti-LAG qui semble montrer une efficacité supérieure à l'anti-PD-1 seul, avec des effets secondaires moindre : à suivre…

On ne peut quitter le champ du traitement du mélanome métastatique sans parler de la thérapie ciblée essentiellement de type combiné avec anti-BRAF et anti-MEK. Une tendance qui semble se confirmer avec les dernières études et celle de la prescription en 1re ligne de l'immunothérapie avant la thérapie ciblée, chez les patients BRAF+.

Alors quel est l'avenir, dans ce contexte, de la thérapie ciblée ? Les études l'associant à l'immunothérapie ou l'utilisant de manière séquentielle, ne connaissent pas de

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

véritables succès et sont associées à des effets secondaires plus sévères. Néanmoins, la thérapie ciblée peut connaître un 2e souffle avec la généralisation du séquençage de type NGN qui devrait permettre de mieux cibler les mélanomes qui peuvent bénéficier de la thérapie ciblée, grâce à une connaissance plus approfondie de leur profil mutationnel. La thérapie ciblée n'est donc pas encore enterrée !

Avec ces nouveaux traitements, le mélanome métastatique a pris une place de vedette, amenant à délaisser quelque peu le mélanome primitif. Mais cela serait une erreur de l'oublier, car son incidence continue d'augmenter et ce malgré les campagnes de prévention et de dépistage qui sont toujours réalisées. Les cabines UV continuent d'avoir auprès du grand public, et notamment des jeunes, toujours autant de succès malgré les données récentes qui montrent que ces cabines augmentent le risque de mélanome. La bonne nouvelle cependant, est que la mortalité semble se stabiliser dans plusieurs pays du monde, dont la France.

Cela serait aussi une erreur car la prise en charge thérapeutique du mélanome primitif s'est modifiée ces dernières années, pour le grand bénéfice de nos patients. Tout d'abord, sur un plan chirurgical : exit les exérèses à 3 cm ou plus ! 2 cm apportent le même résultat sur la fréquence des rechutes et la survie globale. Donc plus besoin de mutiler nos patients inutilement !

Une autre bonne nouvelle dans la prise en charge du mélanome primitif est l'arrivée des traitements adjuvants pour les formes à haut risque de rechute que sont les stades IIB et IIC.

Ainsi, deux études avec l'immunothérapie par anti-PD-1 sont en cours. Pour l'une d'entre elle, le recul du suivi est > à 2 ans et montre que le traitement adjuvant diminue le risque de récidive de 36 % par rapport à la population contrôle, ce qui est une bonne nouvelle, mais doit être confirmé, bien sûr, par un bénéfice sur la survie globale.

La thérapie ciblée n'est pas en reste, puisqu'une étude avec la combinaison anti BRAF et anti MEK en adjuvant est en cours chez les patients BRAF mutés, bien sûr.

Nos collègues américains, toujours en avance, ont récemment donné une autorisation de mise sur le marché d'un anti PD-1, dans l'indication du mélanome primitif de stade IIB, IIC. Espérons que l'Europe et la France suivront rapidement !

Cette arrivée du traitement adjuvant dans le mélanome signe aussi une disparition probable dans les toutes prochaines années du ganglion sentinelle, dont le seul intérêt sera limité à une valeur pronostique.

Et puis rêvons un peu en ces temps difficiles… L'arrivée des traitements adjuvants dans le mélanome primitif ouvre, peut-être, la porte à la disparition progressive des mélanomes métastatiques.

ILUMETRI®

tildrakizumab | 100 mg | 200 mg

solution injectable en seringue pré-remplie

Choix facile, bien-être durable[1-5]

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 systémique[1].

Place dans la stratégie thérapeutique[6] :

Traitement systémique de 2ème 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

almirall
feel the science

almirall.fr

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Que devient la prise en charge du mélanome primitif en 2023 ?

RÉSUMÉ : Le mélanome reste un cancer rare, bien plus rare que le cancer du poumon, du sein ou bien encore de la prostate et bien moins fréquent que les carcinomes cutanés. Mais du fait d'une incidence qui n'a cessé d'augmenter ces dernières décennies (augmentation d'incidence parmi les plus élevées), nous y sommes de plus en plus confrontés. Qu'ils soient naturels (le soleil) ou artificiels (en cabine), les ultra-violets constituent des facteurs de risque sur lesquels la responsabilité de chacun peut avoir un impact positif. Lorsqu'ils sont pris en charge précocement (localisés à la peau) l'exérèse chirurgicale avec marges de sécurité permet le plus souvent une rémission complète et durable. Un suivi régulier et prolongé sera toutefois nécessaire du fait du risque de récidive. Pour certains mélanomes, même localisés à la peau, ce risque est réel et la question d'un traitement adjuvant par analogie à ce qui est proposé au cours des mélanomes stade III/IV, opérés ou non, arrive au premier plan avec des données récentes qui plaident en sa faveur.

H. MONTAUDIÉ
Service d'Oncodermatologie, CHU de NICE, Inserm Unité 1065 équipe 12, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire.

Définition- généralités

Le mélanome est une tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes, qui trouvent leur origine embryonnaire des cellules souches de la crête neurale [1]. Plusieurs types de mélanomes sont décrits : [1] **mélanome cutané** (MC) le plus fréquent (~ 90 %), [2] **mélanome uvéal** (~5 %), affectant la choroïde, le corps ciliaire ou l'iris (non abordé ici), [3] **mélanome de primitif inconnu** (3 %, non concerné ici) et [4] **mélanome des muqueuses** (MM, ~2 %) [2, 3].

Plusieurs facteurs de risques de MC ont été identifiés. En particulier : [1] l'exposition (intermittente ou chronique) aux ultra-violets (UV) naturels et artificiels, [2] un nombre élevé de nævi (> 15), [3] la présence de nævi atypiques, [4] les nævi congénitaux géants et/ou multiples, et [5] les antécédents personnel et familial de mélanome.

La pathogénie des MM est mal connue. Une migration ectopique au cours de l'embryogénèse des mélanoblastes (précurseurs des mélanocytes) vers le mésoderme (futur revêtement muqueux) et non vers l'ectoderme (futur revêtement cutané) est évoquée. Des lésions précancéreuses mélanocytaires des muqueuses ont été identifiées et peuvent évoluer de manière similaire au mélanome cutané.

Épidémiologie

L'incidence du mélanome n'a cessé d'augmenter ces dernières décennies [4]. Le Centre international de recherche sur le cancer estime que 324 635 mélanomes ont été diagnostiqués dans le monde en 2020, le plaçant ainsi au 17e rang en termes d'incidence, mais parmi les premiers, avec le cancer du poumon, en termes d'augmentation d'incidence. En France, ce chiffre est estimé à 16 449 [5]. Moins fréquent que les carcinomes cutanés, son pronostic est potentiellement plus péjoratif. Ainsi, le mélanome représente 75 % des décès liés au cancer de la peau [6]. En 2020, on estime

à 57 043 décès liés au mélanome dans le monde, dont 2 125 en France [5]. Néanmoins, en France comme dans d'autres pays, on observe depuis quelques années une stabilisation des courbes de mortalité [7]. Cette faible progression, voire stabilisation de la mortalité, malgré l'augmentation d'incidence, peut trouver plusieurs explications ; d'une part une efficacité des campagnes de prévention et de dépistage précoce (un mélanome pris en charge à un stade précoce étant de meilleur pronostic) et les progrès thérapeutiques majeurs avec l'avènement des thérapies ciblées et des immunothérapies pour le mélanome à haut risque de récidive et avancé.

Présentation clinique et prise en charge du mélanome primitif

Le mélanome cutané peut mimer de nombreuses lésions cutanées mais il s'agit le plus souvent (70-80 % des cas) d'une lésion pigmentée *de novo*, mal limitée. Plus rarement, il s'agit d'un nævus préexistant mais dont la taille et/ou la couleur ont changé. La règle ABCDE (asymétrie, bordure, couleur, diamètre, évolution) et le signe du vilain petit canard sont souvent enseignés comme des règles facilement accessibles pour détecter un mélanome [8-11]. Attention également aux formes trompeuses, telles que le mélanome achromique, aux formes plantaires mimant des verrues ou des ulcères. Il existe plusieurs sous-types de MC selon leur caractéristiques cliniques et pathologiques (***tableau I***).

La présentation du MM varie en fonction de la localisation. Et parce qu'une lésion peut rester indétectable de nombreuses années, il n'est pas rare que le diagnostic soit posé à un stade avancé et révélé par des symptômes en lien avec des métastases (***tableau II***). Lorsque le diagnostic est fait au stade de tumeur primitive, le traitement à privilégier est la chirurgie.

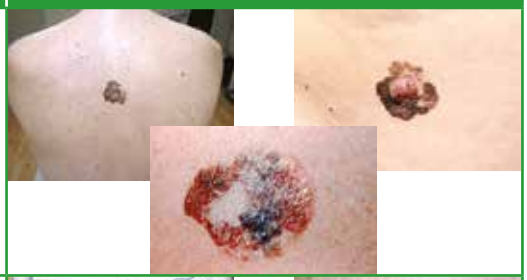
Sous type de Mélanome	Principales caractéristiques	Aspects cliniques
Mélanome à extension superficielle (*Spreading superficial melanoma, SSM*)	– Le plus fréquent : ~70-75 % des mélanomes – Siège : surtout dos chez l'homme ; membres inférieurs chez la femme – Exposition intermittente au soleil – +/- sur naevus pré-existant (~70 % des cas *de novo*) – Croissance tumorale lente (mois à années) d'abord horizontale (*in situ*) puis verticale (invasion du derme puis hypoderme) – Profil moléculaire : *BRAV600* muté le plus souvent (70 %) *NRAS* muté (15-20 %)	
Mélanome nodulaire	– Le second sous-type le plus fréquent : ~10-15 % des mélanomes – Siège : le plus souvent tronc, tête et cou – Imputabilité du soleil débattue – Nodule pigmenté +/- ulcéré, forme achromique – Progression d'emblée verticale, rapide (semaines à mois) ➔ Pronostic plus péjoratif – Le plus souvent *de novo* – Profil moléculaire : *BRAV600* muté le plus souvent (50-60 %) *NRAS* muté (20-30 %)	
Mélanome de Dubreuilh	– Extension lentigineuse lente pendant longtemps (plusieurs années) – Mais risque réel de transformation en forme invasive – Sujet > 60 ans – Siège zone photo-exposées (visagе++) – Photoexpostion chronique – Profil moléculaire : *KIT* muté (20-30 %), *NF1* muté *BRAV600* muté (70 %) *NRAS* muté (15 %)	
Mélanome acral lentigineux	– Sujets noirs : 80 % – asiatiques : 5 %, caucasiens : 5 % – Siège paumes-plantes et ongles – *De novo* le plus souvent – Profil moléculaire : *KIT* muté le plus souvent (12-20 %) *BRAF* muté (10-20 %) *NRAS* muté (5 %)	

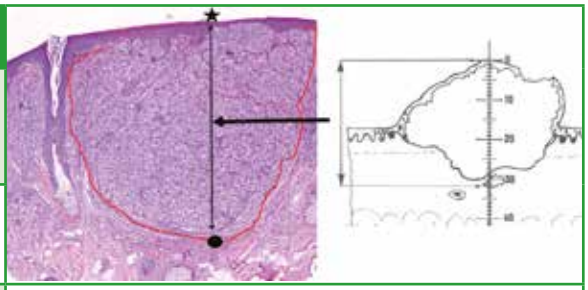
Tableau I : Sous-types de MC selon leurs caractéristiques cliniques et pathologiques.

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Type de mélanome/ localisation	Incidence	Facteurs de risque	Présentations Cliniques/symptômes	Mutations
Muqueux	**~2 % des mélanomes**	**Aucun connu**	**~ 50 %**	**NRAS (15-20 %) KIT (15-20 %) BRAF (< 10 %)**
Tête et cou	55 % des mélanomes muqueux Cavité nasale-sinus+++ Pharynx-larynx (-)	Aucun connu	Epistaxis, obstruction unilatérale Stades avancés : douleur, diplopie	
Ano-rectal-tractus digestif	24 % des mélanomes muqueux	Aucun connu	Tumeur polypoïde noire/marron, ulcérée, apparence pseudo-hémorroïdaire Parfois achromique	
Vulvo-vaginal	18 % des mélanomes muqueux	Aucun connu	Tachê pigmentée, ± étendue ± bien limitée (mélanose génitale) Parfois nodule achromique	

Tableau II : Symptômes et diagnostic des lésions.

	Épaisseur tumorale (mm) Indice de Breslow	Marges* (cm)
Mélanome *in situ* (pTis) Mélanome de Dubreuilh *in situ*	Non évaluable	0,5 1**
Mélanome de faible épaisseur (pT1)	0-1	1
Mélanome d'épaisseur intermédiaire (pT2- pT3)	1-2 2,01-4	1-2 2
Mélanome épais (pT4)	> 4	2***



À gauche : coupe histologique d'un mélanome nodulaire, avec mesure de l'épaisseur tumorale ou indice de Breslow (flèche noire verticale). Cette mesure faite à l'oculaire micrométrique correspond à l'épaisseur en millimètre entre les cellules superficielles de la couche granuleuse (✱) et la cellule maligne la plus profonde (● à droite représentation schématique).

*Les marges doivent être mesurées cliniquement et non pathologiquement ; la marge d'excision initiale doit être incluse dans les marges de sécurité totales définies. Les marges définies correspondent aux marges latérales. En profondeur, il convient d'aller jusqu'au fascia en le respectant.
**Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge de 1 cm est recommandée. Lorsque cette marge ne peut pas être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5 cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges (accord d'experts). Il est aussi envisageable dans des cas bien sélectionnés non candidats à la chirurgie ou à la radiothérapie (sujet âgés et/ou risque de morbidité importante d'un geste chirurgical) ou en cas d'exérèse incomplète ou en situation adjuvante (marges réduites) d'envisager hors AMM un traitement local par imiquimod [14].
***Les recommandations européennes, américaines, australiennes et anglaises s'accordent pour ne pas faire de reprise avec des marges supérieures à 2 cm y compris pour les mélanomes "très" épais [11, 13, 14].

Tableau III.

En cas de tumeur non opérable (risque important de morbi-mortalité) ou en cas de chirurgie incomplète, la radiothérapie est le plus souvent proposée à haute dose, en particulier l'irradiation avec modulation d'intensité volumétrique par arc thérapie/VMAT (photons X) ou l'hadronthérapie (ions carbone ou protons) [12].

Près de 90 % des MC sont diagnostiqués au stade de tumeur primitive sans lésion secondaire. La survie spécifique à 10 ans est alors estimée entre 75-95 % à 5 ans. La prise en charge initiale d'un MC se base sur les recommandations de la Société française de dermatologie [13] en accord avec les recommandations européennes qui viennent d'être actualisées [11, 14] :

>>> **Toute suspicion portée par l'examen clinique et dermoscopique** impose une exérèse de la lésion, à visée diagnostique pour analyse anatomo-pathologique. À l'exception de quelques rares situations (mélanome étendu notamment de Dubreuil du visage, mélanome des muqueuses), l'exérèse doit être complète avec des marges latérales de 1 à 2 mm.

VIA DERMATO

INFOS, ACTUS, SERVICES

Des ressources clés dans votre spécialité de dermatologie et d'ONCO-DERMATOLOGIE personnalisées selon vos priorités

Pour y accéder directement :

ACTUALITÉ BIBLIOGRAPHIQUE
sélectionnée et commentée par des experts nationaux

OUTILS
pour la pratique quotidienne (fiches mémos, cas cliniques interactifs...)

VIDÉOS
sur la physiopathologie de différentes dermatoses inflammatoires ou de **cancers de la peau,** avis d'experts...

Via Dermato est une plateforme dédiée à la dermatologie et **onco-dermatologie** centrée sur certaines dermatoses inflammatoires chroniques et cancers de la peau.

Via une navigation fluide, elle donne accès à des contenus scientifiques élaborés avec des experts nationaux, ainsi qu'à un ensemble de services à personnaliser selon vos priorités.
Vous y trouverez un large éventail de pathologies dermatologiques allant des dermatoses inflammatoires chroniques à différents **cancers de la peau** dont **le mélanome.**

www.professionnels.novartis.fr/viadermato

NOVARTIS | Reimagining Medicine

307665 - septembre 2023 - © Novartis Pharma SAS

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

La biopsie doit être évitée pour ne pas altérer la valeur histo-pronostique de l'anatomopathologie (en particulier ne pas sous-estimer l'épaisseur tumorale/indice de Breslow (IB), cf. ci-dessous).

>>> L'analyse initiale permet donc de confirmer le diagnostic, de préciser le sous-type (***tableau I***) et d'établir les critères histo-pronostiques qui conditionneront la suite de la prise en charge. On retiendra, en particulier, l'ulcération (critère péjoratif si présente) et l'IB dont la valeur va conditionner la reprise avec des marges de sécurité et éventuellement l'analyse du ganglion sentinelle (***tableau III***). L'index mitotique (nombre de mitoses/mm^2) a été retiré de la dernière classification de l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC8, [15] mais reste un facteur de risque indépendant dans certaines populations.

>>> À ce stade, l'analyse moléculaire notamment de la mutation somatique BRAF^{V600} n'est pas recommandée de façon systématique. Elle peut se discuter pour les stades IIB-IIC.

>>> L'analyse du ganglion sentinelle (GS) reste une option dans la prise en charge. Elle est recommandée en cas de mélanome > 1 mm de Breslow (stade T2-T4) ; proposée en cas de mélanome de 0,8 à 1 mm, quel que soit le statut de l'ulcération et du mélanome < 0,8 mm ulcéré (T1b). Il n'y a pas d'indication dans les mélanomes < 0,8 mm de Breslow non ulcérés (stade T1a). Il est préférable de l'effectuer dans le même temps opératoire que la reprise chirurgicale. Le but de cette procédure est de retirer un ganglion ou du moins un nombre limité de ganglions (≠ curage ganglionnaire). Cette recherche impose au préalable d'avoir éliminé une maladie macroscopique par un examen clinique complet et par un bilan d'imagerie locorégional (échographie) et viscéral (scanner cérébral et thoraco-abdomino-pelvien ou PET-scanner). En plus de son intérêt pronostique, l'analyse du GS est aujourd'hui un prérequis indispensable pour l'accès à un traitement adjuvant par immunothérapie ou thérapie ciblée. Celui-ci est, en effet, envisageable en cas d'analyse du GS positive, sans nécessité entre temps d'effectuer un curage ganglionnaire qui n'apporte aucun bénéfice en termes de survie globale [16, 17].

Au terme de cette prise en charge, une 1re classification sera établie selon l'AJCC8 [15]. Le rythme (trimestriel, semestriel, annuel) et les modalités de suivi (exclusivement clinique, par imagerie locorégionale, voire scanner/PET-scan) seront conditionnés par le stade AJCC8, mais également par la présence d'autres facteurs de risque, tels que ceux cités précédemment [11].

Perspectives : vers une utilisation de plus en plus précoce des traitements systémiques et la fin du ganglion sentinelle

Malgré l'absence d'atteinte ganglionnaire, les patients atteints de mélanome de stade IIB (indice de Breslow 2-4 mm et ulcéré ou indice de Breslow > 4 mm et non ulcéré, T3b ou T4a N0M0) et IIC (indice de Breslow > 4 mm et ulcéré, T4bN0M0) ont un risque plus grand de récidive et de décès spécifique que ceux atteints de mélanome stade IIIA et un risque similaire à ceux atteints d'un mélanome de stade IIIB. Par ailleurs, des traitements adjuvants par immunothérapie anti-PD1 ou, en cas de mutation *BRAFV600*, par thérapie ciblée anti-BRAF + anti-MEK sont disponibles pour les mélanomes stade III opérés [15]. À partir de ce constat, trois essais cliniques de phase III, menés en double aveugle, sont en cours (niveaux d'avancement différents) pour étudier dans cette population stade IIB-IIC (pour chaque étude, l'analyse du GS est obligatoire et doit être négative) l'impact sur la survie de ces stratégies adjuvantes, conduites pendant 1 an. L'essai COLUMBUS-AD (NCT05270044) est en cours de recrutement. Il concerne les mélanomes IIB-IIC *BRAFV600E/K* mutés. Les patients sont randomisés pour recevoir, soit une double thérapie ciblée par anti-BRAF (encorafenib) + anti-MEK (binimetinib), soit un double placebo. Deux essais avec l'immunothérapie, similaires dans leur conception, sont clos aux inclusions. L'essai CHECKMATE 76K (NCT04099251) étudie l'impact sur la survie du nivolumab *vs* placebo. Les premiers résultats devraient être prochainement communiqués. Mais c'est avec l'étude KEYNOTE-716, comparant le pembrolizumab à un placebo, que les données sont les plus avancées. Elles ont déjà été publiées [18] et récemment actualisées au Congrès américain de cancérologie. Le suivi médian est à présent de 27 mois et il apparaît que les patients dans le groupe pembrolizumab ont un risque de récidive avec métastase à distance ou de décès réduit de 36 % par rapport à ceux ayant reçu le placebo [19]. L'effet sur la qualité de vie n'apparaît pas impacté [20]. Le 3 décembre 2021, la *Food and Drug Administration* a autorisé le pembrolizumab pour les patients de plus de 12 ans opérés d'un mélanome stade IIB-IIC. Les autorités européennes et françaises devraient faire de même dans les mois à venir. Cette approche de plus en plus précoce des traitements adjuvants soulève de très nombreuses questions d'ordres économiques et organisationnelles (capacité des hôpitaux de jour, immunothérapie adjuvante à domicile…), balance bénéficie/risque et gestions des toxicités immuno-induites. Et enfin, le ganglion sentinelle, devenu un standard avec l'avènement des traitements adjuvants, semble dorénavant menacé. Son intérêt n'apparaît plus thérapeutique mais exclusivement pronostique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kaufman Ck, Mosimann C, Fan ZP *et al.* A zebrafish melanoma model reveals emergence of neural crest identity during melanoma initiation. *Science*, 2016;351:aad2197.

2. De Vries E, Bray FI, Coebergh JWW *et al.* Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer*, 2003;107:119-126.
3. Elder DE, Bastian BC, Cree IA *et al.* The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med*, 2020;144:500-522.
4. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The growing burden of invasive melanoma: projections of incidence rates and numbers of new cases in six susceptible populations through 2031. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1161-1171.
5. https://gco.iarc.fr/today/about#references.
6. Schadendorf D, Hauschild A. Melanoma in 2013: Melanoma--the run of success continues. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014; 11:75-76.
7. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers.
8. Klebanov N, Gunasekera NS, Lin WM *et al.* Clinical spectrum of cutaneous melanoma morphology. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:178-188.e3.
9. Gaudy-Marqueste C, Wazaefi Y, Bruneu Y *et al.* Ugly duckling sign as a major factor of efficiency in melanoma detection. *JAMA Dermatol*, 2017;153: 279-284.
10. Ilyas M, Costello CM, Zhang N *et al.* The role of the ugly duckling sign in patient education. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:1088-1095.
11. Garbe C, Amaral T, Peris K *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: diagnostics : update 2022. *Eur J Cancer*, 2022;170:236-255.
12. Patel SH, Wang Z, Wong WW *et al.* Charged particle therapy *versus* photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2014;15:1027-1038.
13. Guillot B, Dalac S, Denis MG *et al.* [Update to the recommendations for management of melanoma stages I to III]. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:629-652.
14. Garbe C, Amaral T, Peris K *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer*, 2022;170:256-284.
15. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR *et al.* Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 2017;67:472-492.
16. Leiter U, Stadler R, Mauch C *et al.* Complete lymph node dissection *versus* no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016;17:757-767.
17. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ *et al.* Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*, 2017;376:2211-2222.
18. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P *et al.* Pembrolizumab *versus* placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 2022;399:1718-1729.
19. Georgina V Long *et al.* Congress of the American Society of Clinical Oncology 2022. Abstract # LBA 9500.
20. Muhammad Adnan Khattak *et al.* Congress of the American Society of Clinical Oncology 2022. Abstract # LBA 9581.

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

Symposium

Jeudi 19 octobre 2023 – 12 h 45 – 14 h 00

Salle Aubépine (niveau A)

Nouvelles perspectives dans la pelade

Avec la participation des :

- Pr Vivien HÉBERT (Rouen)
- Dr Pierre SCHNEIDER (Paris)
- Dr Édouard BEGON (Pontoise)

Avec le soutien de Lilly

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Quand et comment prescrire la thérapie ciblée dans le mélanome métastatique ?

RÉSUMÉ : La thérapie ciblée par inhibiteurs de BRAF et MEK est maintenant réservée à la seconde ligne de traitement du mélanome métastatique, sauf cas symptomatiques menaçants ou rares contre-indications à l'immunothérapie. Cependant, des études récentes montrent l'efficacité de schémas concomitants ou séquentiels avec l'immunothérapie ; leur place précise reste à mieux définir. La combinaison lenvatinib + pembrolizumab permet de rattraper 21 % des échecs de l'immunothérapie pour une durée médiane de 8 mois mais cette combinaison n'est pas autorisée. Dans l'avenir, la position de la thérapie ciblée par rapport au relatlimab (qui a obtenu en juillet 2022 un avis favorable de l'EMA) devra être déterminée. La généralisation du séquençage de type NGS en situation métastatique devrait également contribuer au développement de nouvelles approches de thérapie ciblée.

E. MAUBEC
Service d'Oncodermatologie,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Entre 2012, année de la première autorisation de thérapie ciblée en France, et aujourd'hui, la nature des thérapies ciblées et leur indication dans le mélanome métastatique ont évolué. Cet article précise quand et comment prescrire la thérapie ciblée et illustre son évolution.

Doublets d'inhibiteurs de BRAF et de MEK

Les inhibiteurs de BRAF en monothérapie ou en combinaison aux inhibiteurs de MEK sont approuvés pour le traitement du mélanome métastatique. Ils agissent sur les kinases de la voie MAP kinase qui conduit à la prolifération cellulaire, à la croissance tumorale et à la survie cellulaire. La voie MAP kinase est suractivée dans la majorité des mélanomes du fait essentiellement de mutations activatrices de BRAF (40 à 50 %) mais également de NRAS (25 %) ou de perte de fonction de NF1 (15 %).

Bien que les premiers essais avec les inhibiteurs de BRAF (BRAFi) aient montré une amélioration de la survie sans progression (SSP) par rapport à la chimiothérapie, il n'y avait pas de bénéfice de survie globale (SG) par rapport à la chimiothérapie (SG à 4 ans de 17 % avec le vemurafenib et de 16 % avec la chimiothérapie) [1]. Cela a conduit à combiner aux BRAFi les inhibiteurs de MEK (MEKi) qui agissent en aval de BRAF sur la voie MAP kinase (***tableau I***).

La SSP et la SG [3, 6-8] étaient améliorées significativement par les combinaisons BRAFi + MEKi par rapport à la monothérapie de BRAFi. À 5 ans, la SSP était évaluée respectivement à 14 % [6], 19 % [4] et 23 % [5] pour les combinaisons vemurafenib + cobimetinib, dabrafenib + trametinib, et encorafenib + binimetinib. La SSP et la SG étaient plus longues chez les patients ayant des LDH normales et une plus faible masse tumorale [2, 3, 6, 8].

1. Tolérance

Le profil de toxicité diffère en fonction de la combinaison utilisée.

Traitement topique de la kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte

Tolak est susceptible d'être une alternative à la cryothérapie en cas de lésions multiples dans cette indication. Sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée par rapport aux autres alternatives disponibles.[1]

TOLAK® 4%

Fluorouracile Crème

Kératoses actiniques :
il y a celles que vous voyez
et celles que vous ne voyez pas...

TRAITER TÔT, AU-DELÀ DES LÉSIONS VISIBLES

- Formulation topique du 5-FU à 1 application par jour
- Révèle et traite les lésions non visibles du champ de cancérisation[2]

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le répertoire des spécialités pharmaceutiques en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet :
https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I. Remb. Séc. Soc. 15%. Agréé collect.
Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.

1. HAS. Avis de CT Tolak 40 mg/g, crème du 21 octobre 2020.
2. RCP relatif à la crème TOLAK 5-FU 4%

260 561 - 10/22 - 22/10/63350430/PM/002 - Getty Images

Pierre Fabre DERMATOLOGIE | L'EXPERTISE DANS LA PEAU

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Variables	Vemu + cobi coBRIM [2]	Dabra + trame (COMBI-d) [3, 4]	Enco + bini COLUMBUS [5]
Nombre de patients	247	211	192
ORR (%)	70	68	64
CR (%)	21	18	11
SSP médiane (mois)	12,6	11,1*	14,9
SG médiane	22,5	25,9*	33,6
SG à 3 ans (%)	38	43	47
SG à 5 ans (%)	31	32	-
Arrêt du traitement pour toxicité (%)	27	14 (à 3 ans)	16
EI de grade (%)	78	48 (à 3 ans)	68
Suivi médian (mois)	21	22*	>32
ORR taux de réponse objectif, EI : effet indésirable, vemu : vemurafenib, cobi : cobimetinib, dabra : dabrafenib, trame : trametinib ; enco : encorafenib ; bini : binimetinib ; *analyse poolée de COMBI-d et COMBI-v			

Tableau I : Efficacité et tolérance des trois combinaisons BRAFi + MEKi.

>>> Avec vemurafenib + cobimetinib, les toxicités les plus fréquentes sont : éruptions (73 %), diarrhée (61 %) nausées (43 %), arthralgies (38 %), fatigue (37 %), élévation CPK (35 %), photosensibilité (34 %) ; les toxicités sévères les plus fréquentes sont : éruptions (17 %), cholestase (15 %), élévation CPK (12 %), cytolyse (11 %) [6].

>>> Avec dabrafenib et trametinib, les toxicités les plus fréquentes sont : fièvre (52 %), frissons (28 %), fatigue (27 %), éruption (24 %), nausées (20 %), céphalées (19 %), diarrhée (18 %), arthralgies (16 %) ; les toxicités sévères les plus fréquentes sont : fièvre (7 %), cytolyse (3 %), carcinomes épidermoïdes cutanés (3 %), fatigue (2 %) [9]. C'est la fièvre qui conduit, pour cette combinaison le plus souvent, à interrompre le traitement.

>>> Avec encorafenib + binimetinib, les toxicités les plus fréquentes sont : nausées (44 %), diarrhée (39 %), vomissements (32 %), fatigue (30 %), arthralgies (29 %), élévation des CPK (26 %), céphalées (26 %) ; les toxicités sévères les plus fréquentes sont : élévation des CPK (8 %), fièvre (4 %), diarrhée (3 %) [10].

Ainsi la combinaison BRAFi + MEKi doit être prescrite d'emblée. Il n'y a pas lieu de prescrire une monothérapie de BRAFi, sauf rare contre-indication cardiaque. Il n'y a pas eu d'étude comparative évaluant les différentes combinaisons de thérapies ciblées.

Trois doublets de BRAFi combinés à un MEKi sont aujourd'hui autorisés pour la prise en charge du mélanome métastatique (***tableau II et fig. 1***). En France, ce sont essentiellement les combinaisons dabrafenib + trametinib et encorafenib + binimetinib qui sont prescrites aujourd'hui.

Traitement	Posologie
Vemurafenib + cobimétinib	Vemurafemib 960 mg/j (4cp à 240 mg, 2 x/j) + cobimetinib 60 mg (3 cp à 20 mg, 1x/j) J1-J21
Dabrafenib + trametinib	Dabrafenib 300 mg/j (2 gél. à 75 mg, 2 x/j) + trametinib* 2 mg x 1/j *en dehors des repas (au moins 1 h avant ou au moins 2 h après le repas) à heure fixe
Encorafenib + binimetinib	Encorafenib 450 mg/j (5 gél. à 75 mg, x1/j) + binimétinib 90 mg/j (3 gél. à 15 mg x2/j)

Tableau II : Posologies des inhibiteurs de BRAF et de MEK.

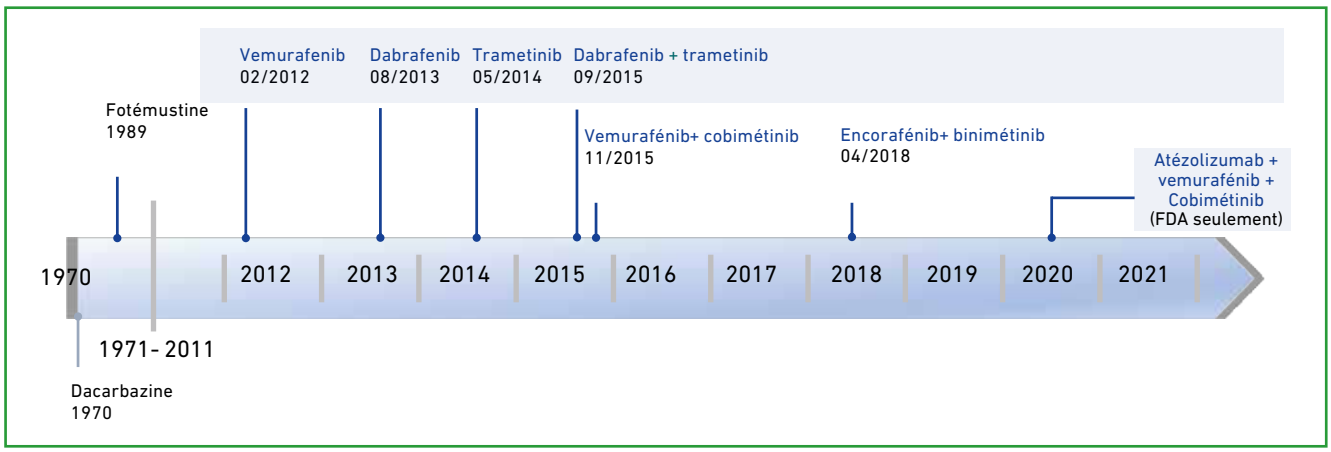


Fig. 1 : Anti BRAF et anti MEK dans le mélanome métastatique.

2. Que surveiller ?

Le ***tableau III*** présente les différents points à surveiller cliniquement et sur le plan biologique.

Il est important de prendre en charge les toxicités le plus rapidement possible. Il faut grader les toxicités selon la classification CTCAE pour adapter les posologies en fonction de leur sévérité et des recommandations de décroissance de doses. En effet, des toxicités sévères surviennent chez plus de la moitié des patients et conduisent à interrompre le traitement chez environ 15 % des patients. Cette surveillance constitue un enjeu chez ces patient dont le traitement oral est pris au domicile. Une surveillance régulière est donc indispensable.

En cas de toxicité sévère, la permutation d'une combinaison pour une autre peut, dans certains cas, permettre la poursuite de la thérapie ciblée.

Bien que le taux de réponse à la combinaison BRAFi + MEKi soit élevé, de l'ordre de 70 %, avec un taux de réponse complète de 10 % à 18 % suivant les études, seule une fraction des patients bénéficie du traitement de façon prolongée. De plus, il est impossible d'interrompre le traitement du fait du risque de rechute élevé.

En pratique, puisque les études montrent que la survie est meilleure avec une première ligne d'immunothérapie (essai randomisé DREAMseq), aujourd'hui, la combinaison BRAFi + MEKi au stade métastatique est à réserver à la 2nde ligne de traitement, sauf situation menaçante liée à une maladie symptomatique ou rare contre-indication à l'immunothérapie. La thérapie ciblée agit très rapidement, permettant d'améliorer les symptômes en quelques jours du fait d'une réduction rapide de la masse tumorale.

3. Spectre des mutations de BRAF et réponse au traitement

Parmi les patients ayant un mélanome muté BRAF, environ 70-80 % présentent une mutation V600E, et 10 à 20 % une mutation V600K. Cependant 3 à 14 % des patients ayant un mélanome muté BRAF présentent d'autres mutations plus rares.

On distingue deux types de mutations rares :
– les autres mutations de V600 : mutations de classe I ;
– les mutations non V600 de BRAF : mutations de classe II (dimères activateurs) et plus rarement de classe III (hétérodimères inactivateurs de kinase).

Dans une série de 96 cas de mélanomes évolués avec 58 mutations rares de BRAF V600 et 38 mutations non V600, le taux de réponse était de 45 % chez les patients mutés V600 et de 18 % chez les patients ayant une mutation non V600. La SSP était meilleure sous combinaison de BRAFi + MEKi que sous BRAFi.

Des réponses peuvent être observées mais l'efficacité des BRAFi + MEKi semble moindre en cas de mutation BRAF non V600E/K [11, 12], en particulier chez les sujets ayant des mutations de classe II ou III.

4. Métastases cérébrales

En cas de métastases cérébrales asymptomatiques, dans l'essai de phase II COMBI-MB chez 76 patients recevant l'association dabrafenib + trametinib, le taux de réponse intracérébral était de 58 % mais la durée de réponse médiane intracérébrale n'était que de 6,5 mois [13]. Les résultats préliminaires d'un essai de phase II GEM1802 ou EBRAIN-MEL présentés à l'ESMO en 2021 par I. Marquez-Rodas *et al.* évaluant la combinaison encorafenib + binimetinib suivie de radiothérapie chez 48 patients asymptomatiques, montrait un taux de réponse intracérébral avant radiothérapie de 64 %.

En cas de métastases cérébrales symptomatiques, chez 17 patients inclus dans l'essai COMBI-MB, le taux de réponse intracérébral était de 59 % avec une durée médiane de réponse de 4,5 mois [13]. Dans l'essai GEM1802, chez 14 patients symptomatiques, le taux de réponse intracérébral était de 64 %.

Ainsi, en cas de métastases cérébrales, bien que le taux de réponse soit proche de 60 %, les BRAFi et MEKi conduisent à une SSR limitée ne dépassant pas 7 mois, au contraire de l'immunothérapie, ce qui conduit à privilégier l'association ipilimumab + nivolumab en première ligne. La combinaison des thérapies ciblées à l'immunothérapie constitue une perspective.

Surveillance cardiaque	À la baseline, M1, M3, M6, puis adapter ECG, tension artérielle, écho cardiaque (FEVG)
Surveillance ophtalmologique	Examen de référence à répéter en cas de symptômes Diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire
Surveillance dermatologique	À la baseline, M1, M2 puis adapter Éruption, xérose cutanée, photosensibilité, kératoses plantaires, naevus, alopécie, modification des cheveux, cils… Folliculite, fissures, ongles incarnés
Surveillance biologique	À la baseline, J15, J30 puis une fois/mois NFS, fonction rénale, hépatique, CPK, bilan pancréatique, beta HCG
Surveillance des autres traitements	Si possible dans le cadre de consultations pharmaceutiques (baseline, M1, et au-delà si nécessaire) Risque élevé d'interactions médicamenteuses

Tableau III : Surveillance d'un traitement par BRAFi et MEKi.

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Combinaison Inhibiteurs de BRAF et de MEK et immunothérapie

Les inhibiteurs de BRAF enrichissent le microenvironnement en cellules pro-inflammatoires incluant des lymphocytes T CD8 + et CD4 + et des cellules NK infiltrant le mélanome ; ils régulent négativement les cytokines immunosuppressives et restaurent l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité sur les cellules tumorales, ce qui tend à restaurer l'immunité antitumorale, suggérant un intérêt à combiner la thérapie ciblée à l'immunothérapie.

Plusieurs essais ont évalué la combinaison de MEKi + BRAFi + inhibiteur de checkpoint. C'est la combinaison d'un anti PD-L1 avec un MEKi plus un BRAFi qui semble être l'approche la plus prometteuse et qui a conduit à une autorisation, aux États-Unis uniquement. Néanmoins, une même tendance à l'amélioration de la SSP a été observée avec des anti PD-1. Globalement, les toxicités sévères sont plus fréquentes avec ce type de combinaison. Ces différentes études sont présentées dans le ***tableau IV***.

1. Combinaison atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib

Il a été récemment montré, avec l'essai randomisé IMspire150 qui incluait 514 patients, que la combinaison atezolizumab (840 mg IV/2 semaines) + vemurafenib (720 mg x2/jour) + cobimetinib (60 mg/jour 21 jours/28 j) administrée après une période de traitement par thérapie ciblée seule augmentait la survie sans progression (15,1 mois *vs* 10,6 mois ; HR 0,78 ; IC95 % : 0,63, 0,97 ; p = 0,0249) par rapport à vemurafenib (960 mg x2/jour) + cobimetinib (60 mg/jour 21 jours/28 jours) [14]. Les toxicités les plus fréquentes étaient éruption, myalgies, nausées, fatigue, toxicité hépatique, fièvre, œdème, stomatite, hypothyroïdie, photosensibilité). **Cette combinaison a été autorisée aux États-Unis en juillet 2020 mais pas en Europe.**

2. Association pembrolizumab + lenvatinib

Le lenvatinib est un inhibiteur tyrosine kinase ciblant VEGFR, FGFR et les récepteurs RET, autorisé dans différents cancers comme celui de la thyroïde, qui pourrait restaurer une immunité antitumorale en combinaison avec les anti-PD-1. L'association pembrolizumab 200 mg/3 sem + lenvatinib 20 mg/j *per os* évaluée dans le cadre de l'étude ouverte de phase II LEAP-004 (NCT03776136) a montré, chez 103 patients atteints de mélanome stade III ou IV en échec d'un traitement par anti PD- (L) 1, avec ou sans anti-CTLA4, un taux de réponse de 21,4 % (trois réponses complètes et 19 réponses partielles) avec une durée médiane de réponse de 8,3 mois selon les données présentées par A Arance à l'ASCO 2021. Il n'y a pas d'autorisation pour ce produit dans l'indication du mélanome en Europe ni aux États-Unis.

3. Autres combinaisons

Les autres essais évaluant des combinaisons de thérapie ciblée et d'immunothérapie ont des résultats variables. L'association pembrolizumab (200 mg/3 sem.) + dabrafenib (150 mg x2/j) + trametinib (2 mg/j) dans l'étude Keynote-022, comparativement à l'association dabrafenib + tramétinib, améliore la SSP à 3 ans (17 mois *vs* 11 mois ; HR 0,53 ; IC95 % ; 0,34 – 0,83). La fréquence des toxicités sévères est plus élevée dans le bras triplet (58 %) que dans le bras doublet (25 %) [15]. L'essai COMBI-i (NCT02967692), évaluant le spartalizumab (400 mg/4 sem) avec du dabrafenib (150 mg x2/j) + trametinib (2 mg/j) par rapport à la combinaison de thérapies ciblées, était négatif [16]. De même, un essai de phase I évaluant le durvalumab (3 à 10 mg/kg/2 semaines) associé au dabrafenib (150 mg x2/j) + trametinib (2 mg/j) était marqué par une fréquence de toxicité élevée et une activité qui paraissait similaire à celle de la thérapie ciblée [17].

L'essai TRIDENT (NCT02910700), dont les résultats ont été présentés par Burton *et al.* en poster à l'ASCO 2021, évaluait le triplet nivolumab (3 mg/kg/2 sem) + dabrafenib (150 mg x2/j) + trametinib (2 mg/j) montrant des taux de réponses particulièrement élevés (92 %) avec en analyse de sous-groupes un taux de 88 % chez les patients en échec d'anti PD-1 et de 57 % en cas de métastases cérébrales. Le taux de toxicité sévère lié au traitement atteignait 78 % dans cette étude et 22 % des patients interrompaient le traitement.

D'autres essais de combinaisons sont en cours comme l'essai STARBOARD (NCT04657991) comparant pembroli-

	IMspire150 Atezo + VC	KN 22 Ph2 DT+P	COMBI-i (part 3) Sp +DT	Ph1 Durva +DT	TRIDENT Ph2 Nivo+ DT
Patients	256	60	183	26	27
RR	66,3 %	63 %	69 %	69 %	92 %
Médiane DOR	21	25,1	NR	-	6,1
Médiane SSP	15,1	16,9	16,2	11,2	8,5
Freq. Toxicités gr 3-4	79 %	58 %	55 %	61,5 %	78 %

Ph: phase; KN22: Keynote 22; DT: dabrafenib + trametinib; P: pembrolizumab; sp: spartalizumab; durva: durvalumab; Atezo: atezolizumab; VC: vemurafenib + cobimetinib; nivo: nivolumab

Tableau IV : Efficacité et tolérance des triplets immunothérapie et thérapie ciblée.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

NOUVELLES INDICATIONS MÉLANOME

KEYTRUDA®, UNE CLÉ POUR VOS PATIENTS AUX STADES PRÉCOCES ET AVANCÉS

AUX STADES : IIB/IIC - III - IV

Dès 12 ans

KEYTRUDA® est indiqué en monothérapie :

– dans le traitement des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique),

– dans le traitement adjuvant des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III, ayant eu une résection complète. (1)

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

Indications prises en charge *en sus* des GHS et agréées aux collectivités.

Les **effets indésirables les plus graves ont été d'origine immunologique**, ainsi que des **réactions sévères liées à la perfusion** justifiant la mise à disposition de **Mesures Additionnelles de Réduction du Risque (MARR)** destinées à améliorer la connaissance des patients et/ou des professionnels de santé sur les signes et symptômes pertinents permettant la détection/identification précoce de ces effets potentiels. Ces mesures comportent une **brochure** d'information destinée aux patients et une **carte** de signalement patient intégrée à cette dernière **qui doivent être consultées, expliquées et remises lors de chaque prescription**. Plusieurs systèmes d'organes peuvent être affectés simultanément. Des cas sévères et d'issue fatale ont été rapportés.
Selon le type et la sévérité de l'effet indésirable, des corticostéroïdes doivent être administrés et **KEYTRUDA® doit être suspendu ou arrêté** définitivement.
KEYTRUDA® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement. Une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière administration est nécessaire.

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.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, **veuillez consulter le RCP** en flashant ce QR code ou directement sur le site https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr ainsi que les documents relatifs aux **Mesures Additionnelles de Réduction du Risque (MARR)** disponibles sur notre site d'Information Médicale www.infomed.msd-france.fr.

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

23/01/626892214/PM/024 - FR-OOC-00284 - Mai 2023

MSD

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

zumab + encorafenib + binimetinib à encorafenib + binimetinib et l'essai QUAD01 (NCT04655157) qui étudie la combinaison ipilimumab + nivolumab + encorafenib + binimetinib. Les autres perspectives sont les études de combinaison des BRAFi et MEKi aux anti-LAG-3.

Traitements séquentiels d'inhibiteurs de BRAF et de MEK et d'immunothérapie

Des données récentes suggèrent **qu'il est préférable, chez les patients ayant un mélanome muté BRAF, de débuter par une immunothérapie.**

En effet, l'essai randomisé de phase III DREAMseq (NCT02224781) évaluant dabrafenib + trametinib suivi à la progression de nivolumab + ipilimumab *vs* nivolumab + ipilimumab, suivi à la progression de dabrafenib + trametinib, a montré une supériorité de survie globale à 2 ans pour le groupe débutant par l'immunothérapie (72 %) par rapport à celui débutant par la thérapie ciblée (52 %) (log-rank P = 0095). Ce bénéfice de survie n'est présent qu'à partir du 10e mois de traitement. La PFS suivait une tendance similaire sans que la différence ne soit significative. La durée médiane de réponse n'était pas atteinte dans le bras débutant par l'immunothérapie et était de 13 mois pour le bras débutant par la thérapie ciblée. La fréquence des toxicités sévères était un peu plus élevée dans le bras initial nivolumab + ipilimumab (60 %) que dans le bras initial dabrafenib + trametinib (52 %). **Au total, cette étude montre la supériorité en termes de survie globale de la séquence immunothérapie puis thérapie ciblée à la séquence thérapie ciblée puis immunothérapie.**

>>> **L'essai IMPemBra** (NCT02625337) avait pour objectif d'évaluer la durée optimale de traitement par thérapie ciblée (dabrafenib + trametinib) chez les patients recevant du pembrolizumab pour un mélanome. Il comparaît chez 32 patients le pembrolizumab (200 mg/3 sem) en monothérapie *vs* le pembrolizumab avec du dabrafenib + trametinib intermittent (deux schémas) ou continu sur une période de 6 semaines à partir de la 6e semaine de traitement par pembrolizumab. **L'actualisation, à 3 ans, présentée à l'ASCO en 2022, montre que le schéma le plus intermittent** (administration de BRAFi et MEK 2 x une semaine) est le mieux toléré (12 % *vs* 63 % en cas de traitement continu) et le plus efficace (taux de réponse à S18 de 75 % *vs* 50 % en schéma continu et 62 % avec le pembrolizumab en monothérapie ; SSP non atteinte *vs* 11 mois dans le bras pembrolizumab en monothérapie).

>>> **L'essai SECOMBIT** (NCT02631447) évaluait trois bras :
– **bras A :** encorafenib + binimetinib suivi à la progression par ipilimumab + nivolumab ;
– **bras B :** ipilimumab + nivolumab suivi à la progression de encorafenib + binimetinib ;
– **bras C :** encorafenib + binimetinib avec un *switch* après S8 pour ipilimumab + nivolumab, suivi, en cas de progression, de encorafenib + binimetinib. L'objectif principal était la survie globale.

Les résultats présentés par P Ascierto avec un suivi de 3 ans à l'ASCO 2022, tant en termes de survie globale que de SSP, sont en faveur des bras B et C.

Autres thérapies ciblées

>>> **Thérapies ciblant les mutations de KIT :** les mutations de KIT (oncogène codant pour un récepteur tyrosine kinase) sont plus souvent localisées sur l'exon 11 et activent la voie MAP kinase et PI3K. Ces mutations sont observées essentiellement dans les mélanomes muqueux, acro-lentigineux, et les mélanomes de Dubreuilh avec une fréquence respective de 39 %, 36 % et 28 % [18]. **Les inhibiteurs de tyrosine kinase comme l'imatinib ou le nilotinib ont une activité (surtout en cas de mutation de l'exon 11 de c-KIT) mais des échappements surviennent chez la plupart des patients avec une SSP de 4 mois.** En cas d'amplification de KIT, il n'y a en général pas de réponse [19, 20]. Une récente analyse poolée de 19 études, incluant 601 patients recevant un inhibiteur de c-KIT pour un mélanome muqueux, montre un taux de réponse de l'ordre de 15 %. L'analyse de sous-groupes montre un taux de réponse de 14 % en cas de mélanome muqueux et de 22 % en cas de mélanome acro-lentigineux et les meilleures réponses étaient observées avec le nilotinib (20 %) [21].

>>> **En cas de mutation NRAS :** les mutations sur le gène NRAS confèrent une faible sensibilité aux MEKi.

>>> **En cas de statut BRAF et NRAS WT et en cas d'échec de l'immunothérapie :** la mise en évidence d'anomalies moléculaires rares par séquençage de type NGS peut permettre, dans certains cas, d'administrer d'autres thérapies ciblées hors AMM, après discussion en RCP avec les biologistes moléculaires.

Conclusion

Bien que les thérapies ciblées améliorent la survie du mélanome métastatique, elles sont aujourd'hui, du fait d'une meilleure survie avec l'immunothérapie, réservées à la seconde ligne de traitement, sauf dans les cas symptomatiques menaçants. Cependant, des études récentes suggèrent l'intérêt de schémas concomitants ou séquentiels avec l'immunothérapie dont les indications exactes sont encore à préciser. Dans les perspectives, la position de la thérapie ciblée par rapport au relatlimab, qui a obtenu en juillet 2022 un avis favorable de l'EMA, devra être déterminée. La généralisation du séquençage de type NGS en situation métastatique devrait également contribuer à l'expansion des thérapies ciblées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chapman PB, Robert C, Larkin J *et al.* Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol*, 2017;28:2581-2587.
2. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J *et al.* 5-year outcomes with cobimetinib plus vemurafenib in BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma: extended follow-up of the coBRIM study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 2021;27:5225-5235.
3. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D *et al.* Dabrafenib plus trametinib *versus* dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 2017;28:1631-1639.
4. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D *et al.* Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:626-636.
5. Dummer R, Flaherty KT, Robert C *et al.* COLUMBUS 5-year update: a randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib *versus* vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2022;JCO2102659.
6. Ascierto PA, Mcarthur GA, Dreno B *et al.* Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016;17:1248-1260.
7. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H *et al.* Combined BRAF and MEK inhibition *vs* BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*, 2014;371:1877-1888.
8. Dummer R, Ascierto Pa, Gogas HJ *et al.* Encorafenib plus binimetinib *versus* vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:603-615.
9. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H *et al.* Dabrafenib and trametinib *versus* dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*, 2015;386:444-451.
10. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ *et al.* Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib *vs* vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl*, 2020;126:33-44.
11. Menzer C, Hassel JC. Targeted therapy for melanomas without BRAF V600 mutations. *Curr Treat Options Oncol*, 2022;23:831-842.
12. Menzer C, Menzies AM, Carlino MS *et al.* Targeted therapy in advanced melanoma with rare BRAF mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2019;37:3142-3151.
13. Davies MA, Saiag P, Robert C *et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:863-873.
14. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H *et al.* Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*, 2020;395:1835-1844.
15. Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M *et al.* KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *J Immunother Cancer*, 2020;8:e001806.
16. Dummer R, Long GV, Robert C *et al.* Randomized phase III trial evaluating spartalizumab plus dabrafenib and trametinib for BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2022;40:1428-1438.
17. Ribas A, Algazi A, Ascierto PA *et al.* PD-L1 blockade in combination with inhibition of MAPK oncogenic signaling in patients with advanced melanoma. *Nat Commun*, 2020;11:6262.
18. Reddy BY, Miller DM, Tsao H. Somatic driver mutations in melanoma. *Cancer*, 2017;123:2104-2117.
19. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A *et al.* Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2013;31:3182-3190.
20. Guo J, Carvajal RD, Dummer R *et al.* Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 2017;28:1380-1387.
21. Steeb T, Wessely A, Petzold A *et al.* c-Kit inhibitors for unresectable or metastatic mucosal, acral or chronically sun-damaged melanoma: a systematic review and one-arm meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl*, 2021;157:348-357.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : Boards : Sanofi, Novartis ; soutien financier pour la recherche médicale MSD, Novartis ; Frais de congrès : Pierre Fabre, Sanofi, MSD.

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

L'immunothérapie : quelle place respective de l'anti-PD1 seul et de son association avec l'ipilimumab ?

RÉSUMÉ : Les inhibiteurs de checkpoint ont considérablement amélioré la survie des patients atteints de mélanome non résécable ou métastatique en introduisant, pour la première fois, la notion de réponse complète durable dans un cancer considéré auparavant comme incurable. L'association ipilimumab/nivolumab (anti-PD-1/anti-CTLA-4) est le traitement qui offre les données de survie les plus favorables en 1re ligne, avec des réponses durables et une survie globale (SG) médiane de 72,1 mois [1]**. Cependant, son utilisation est limitée par le taux élevé d'effets indésirables graves (grade 3-4) liés au traitement. Plus récemment, une nouvelle association nivolumab/relatlimab (anti-PD-1/anti-LAG3) a montré une amélioration de la survie sans progression (SSP) par rapport au nivolumab seul en 1re ligne avec une bonne tolérance** [2]**. Il est donc probable que cette association soit ajoutée à l'arsenal thérapeutique en 1re ligne. La décision entre une monothérapie et une association d'inhibiteurs de checkpoint nécessite une évaluation complète des facteurs liés à la maladie et des caractéristiques du patient.**

E. GÉRARD
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint André, CHU BORDEAUX.

Anti-PD1 monothérapie *vs* association avec antiCTLA-4 : quels critères à retenir ?

En 2023, hors essais thérapeutiques, le choix du traitement de 1re ligne chez un patient non muté BRAF présentant un mélanome non résécable ou métastatique se fait entre anti-PD-1 en monothérapie et l'association ipilimumab/nivolumab. L'association nivolumab + relatlimab dispose d'une AMM européenne octroyée en septembre 2022 en 1re ligne mais n'est pas disponible en France actuellement.

Compte tenu de la toxicité majeure d'ipilimumab + nivolumab, il est impératif d'évaluer la balance bénéfice-risque lors de ce choix. Cette association offre un bénéfice significatif à long terme avec des réponses durables et, pour la première fois, la notion d'amélioration de la survie spécifique au mélanome (***tableau I***). Bien que n'ayant pas la puissance nécessaire pour comparer l'association avec le bras nivolumab seul, les données actualisées de l'essai clinique CheckMate-067 sur 6,5 ans ont montré des réponses durables, avec des estimations SG à 6,5 ans de 49 % (IC95 %, 44 % - 55 %) dans le bras ipilimumab/nivolumab, contre respectivement 42 % (IC95 %, 37 % - 42 %) et 23 % (IC95 %, 19 % - 28 %) dans les bras nivolumab et ipilimumab en monothérapie [1].

Néanmoins, l'utilisation de l'ipilimumab/nivolumab est limitée par le taux d'effets indésirables sévères de grade 3 et 4 liés au traitement : 55 % des patients ayant reçu l'immunothérapie en association, contre 16 % dans le groupe nivolumab et 27 % dans le groupe ipilimumab

EN AVANT-PREMIÈRE

18es JRD

réalités thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie
a le plaisir de vous convier à la retransmission
EN DIRECT de la webconférence interactive

Soigner le psoriasis et la dermatite atopique n'est pas toujours si simple

de **LEO Pharma**

Lundi 16 octobre 2023
de 20 h 45 à 22 h 00

Modérateur : Dr Marc PERRUSSEL (Rennes)

- **Localisations particulières dans le psoriasis : un défi pour le dermatologue**
  Dr Marc PERRUSSEL (Rennes)
- **Prise en charge de la dermatite atopique : quels retours en vraie vie ?**
  Dr Marie JACHIET (Paris)
- **DA et psoriasis : quand l'une des pathologies se cache dans l'autre**
  Dr Axel VILLANI (Lyon)

https://leopsoda.realites-dermatologiques.com
Pendant toute la durée de la webconférence, vous pourrez poser **EN DIRECT** des questions aux experts **RÉUNIS SUR LE PLATEAU TV.**
Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé.

Crédit photo : © anushkaniroshan@shutterstock.com

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

	CheckMate-067	CheckMate-067	KEYNOTE 006	RELATIVITY-047
Traitement	Ipilimumab (3 mg/kg) / nivolumab	nivolumab	Pemprolizumab (toute les 3s)	Nivolumab/relatlimab
Comparateur	nivolumab ipilimumab	Ipilimumab/nivolumab ipilimumab	ipilimumab	nivolumab
Médiane de suivi	57,5	36	57,7	13,2
TRG	58 %	45 %	42 %	43 %
SSP Médiane (mois) À 1 an À 5 ans À 6,5 ans HR (IC95 %)	 11,5 - 36 % 36 % *Vs* nivolumab : 0,79 (0,65-0,97) *Vs* ipilimumab : 0,42 (0,35-0,51)	 6,9 - 29 % 29 % *Vs* ipilimumab : 0,53 (0,44-0,64)	 8,4 68,4 % - - 0,57 (0,48-0,67)	 10,2 47,7 % - - 0,75 (0,62-0,92)
SG Médiane (mois) À 1 an À 5 ans À 6,5 ans HR (IC95 %)	 72,1 - 52 % 49 % *Vs* nivolumab : 0,84 (0,67-1,04) *Vs* ipilimumab : 0,52 (0,43-0,64)	 36,9 - 44 % 42 % *Vs* ipilimumab : 0,63 (0,52-0,76)	 32,7 - 38,7 % - 0,73 (0,61-0,88)	 - - - - -
Effets secondaires Tous grade Grades 3-4 Arrêt de traitement	 96 % 55 % 36 %	 82 % 16 % 8 %	 73 % 10 % 7 %	 81 % 19 % 9 %
TRG : taux de réponse globale ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale.				

Tableau I : Résultats des essais pivots avec immunothérapie dans le mélanome métastatique.

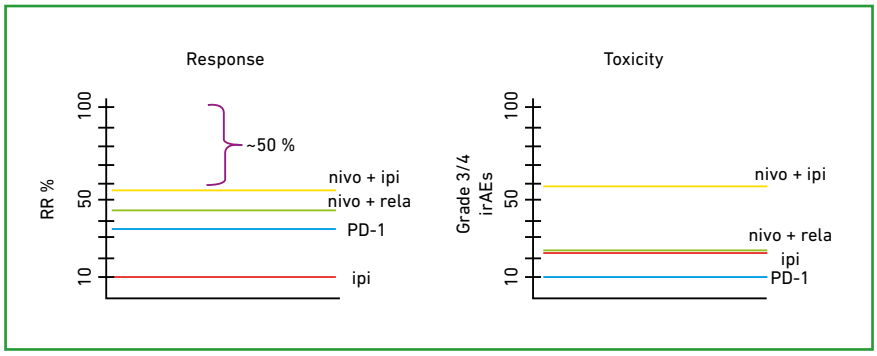


Fig. 1 : Taux de réponse (RR) et toxicité de l'immunothérapie dans le mélanome métastatique en 2022 (d'après April K. S Salama, MD).

(***tableau I, fig. 1***). La gestion de la toxicité des inhibiteurs de checkpoint est un véritable défi. Elle diffère de celle observée avec d'autres traitements anticancéreux et peut se manifester même après l'arrêt du traitement. De plus, elle ne peut être gérée par une réduction de dose et certains effets sont séquellaires et parfois responsables de décès [3]. Par conséquent, le choix du traitement nécessite la prise en compte des comorbidités du patient, des pathologies auto-immunes préexistantes, et de la capacité à reconnaître et à signaler un effet secondaire.

Compte tenu du profil de toxicité plus élevé de l'association ipilimumab/nivolumab, une question essentielle consiste à définir quels patients pourraient bénéficier d'une monothérapie par anti-PD-1 et obtenir un bénéfice similaire à l'association ipilimumab/nivolumab, mais avec un risque de toxicité moindre.

Une équipe australienne a récemment publié un modèle prédictif de réponse et de survie sous anti-PD-1 en monothérapie ou en association en incluant les données cliniques des patients au moment de l'initiation du traitement [4]. **Les facteurs associés à une moins bonne réponse** à l'immunothérapie en monothérapie, tels qu'un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH), une charge de mutationnelle élevée et des métastases non pulmonaires, en particulier hépatiques et cérébrales – sont

des bonnes indications d'association à l'ipilimumab.

En l'absence de biomarqueurs prédictifs établis, les **facteurs pronostiques tels que le taux de LDH** vont jouer un rôle important dans le choix du traitement. Environ 40 % des patient atteints de mélanome métastatique présentent des taux de LDH supérieurs à la normale [5]. Les patients présentant des taux élevés de LDH semblent moins bénéficier de la monothérapie que les patients présentant des taux normaux de LDH. Nous ne disposons pas des données de survie dans le sous-groupe LDH élevées dans l'actualisation à 6,5 ans, en revanche, dans les données à 5 ans, les taux de survie étaient de 38 %, 28 % et 15 % pour ipilimumab/nivolumab, nivolumab et ipilimumab, respectivement [1].

L'expression de PD-L1 ne peut pas être utilisée comme un biomarqueur fiable de la réponse aux anti-PD-1 dans le mélanome. Son expression présente une grande hétérogénéité intra-patient et intratumorale et peut être influencée par de nombreux facteurs, notamment les traitements antérieurs et la présence de cellules immunitaires infiltrant la tumeur. Les données sont contradictoires même si de nombreux essais ont montré que la SSP et la SG pour le nivolumab et le pembrolizumab étaient corrélées avec l'expression de PD-L1 [6]. Concernant l'association, dans la Checkmate 067, la SSP médiane était plus longue dans le bras nivolumab seul (14 mois, IC95 % : 9,1-non atteinte) chez les patients PD-L1-positifs, par rapport aux patients PD-L1-négatifs (5,3 mois [IC95 % 2,8-7,1]), et était similaire à la SSP médiane dans le bras ipilimumab/nivolumab [1].

Certaines données suggèrent une corrélation entre la **localisation métastatique** et la réponse à l'immunothérapie ; par exemple, les métastases pulmonaires et cutanées répondent mieux à la monothérapie que les métastases hépatiques [1].

Chez les patients présentant des **métastases cérébrales** asymptomatiques, l'association ipilimumab/nivolumab a montré un bénéfice durable avec des réponses intracrâniennes et extracrâniennes supérieures à celles de la monothérapie anti-PD-1 [7-8]. En 2018, G. Long *et al.* ont présenté les résultats de l'essai ABC mené en Australie dans lequel les patients avec métastases cérébrales recevaient soit ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg (cohorte A ; 36 patients), soit nivolumab seul (cohorte B ; 27 patients). Une troisième cohorte (cohorte C ; 16 patients) incluait des patients présentant une maladie symptomatique ou une atteinte leptoméningée qui recevaient ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg. Après un suivi médian de 17 mois, le taux de réponse intracrânien était de 46 % (IC95 %, 29 % - 63 %) dans le bras association contre 20 % (IC95 %, 7 % - 41 %) dans le bras monothérapie. Le taux de réponse complète (RC) était de 17 % dans la cohorte A, 12 % dans la cohorte B et aucune dans la cohorte C [7]. Dans l'essai CheckMate 204 évaluant l'efficacité de l'association ipilimumab 3mk/kg + nivolumab 1 mg/kg chez des patients asymptomatiques (cohorte A ; 101 patients) présentant au moins une lésion cérébrale mesurable et non irradiée, le taux de bénéfice intracrânien (maladie stable pendant au moins 6 mois, une RC ou une réponse partielle [RP]) était de 58,4 % (IC95 %, 47 % - 68 %) avec 26 % de RC après un suivi médian de 14 mois. Les médianes de SSP et de SG n'étaient pas atteintes à 21 mois. En revanche, le taux de bénéfice clinique intracrânien de la cohorte B (18 patients présentant une atteinte cérébrale symptomatique et/ou une corticothérapie) était seulement de 22,2 % avec une SG médiane et la SSP médiane de 8,7 mois et de 1,2 mois respectivement. Le taux de toxicité de grade 3 ou 4 était de 55 % dans le bras ipilimumab/nivolumab.

Comme pour la localisation des métastases, le type de mélanome primitif semble affecter la réponse à l'immunothérapie avec des taux de réponse plus élevés pour la monothérapie anti-PD-1 dans les **mélanomes primaires desmoplastiques** [9] et des taux de réponse plus faibles dans les sous-types rares de mélanomes, tels que le mélanome acral, muqueux ou choroïdien. La faible réponse à l'immunothérapie pourrait être due au peu de lymphocytes infiltrant la tumeur, à une faible charge mutationnelle et à l'absence de signature mutationnelle UV induite.

Les données concernant l'efficacité de l'immunothérapie dans le **mélanome acral** sont peu nombreuses. En effet, le nombre de patients atteints de mélanome acral, inclus dans la plupart des essais cliniques occidentaux, est très limité en raison du faible taux d'incidence de la maladie [10]. Des données rétrospectives récentes suggèrent un faible bénéfice clinique de l'ipilimumab/nivolumab avec des taux de réponse situés entre 25 % et 42 % par rapport à la monothérapie, avec des taux de réponse situés entre 21 et 32 % [11].

Dans le **mélanome muqueux**, les données sont hétérogènes. Les analyses *post hoc* des études prospectives suggèrent la supériorité de l'ipilimumab/nivolumab [12], alors que les analyses rétrospectives de cohortes plus importantes n'indiquent pas de bénéfice clinique supérieur à la monothérapie par anti-PD1. En effet, Dimitriou *et al.* ont récemment montré que le taux de réponse, la SSP et la SG étaient identiques, avec ou sans association d'ipilimumab. Les primitifs naso-oraux présentaient un taux de réponse plus important avec l'association ipilimumab/nivolumab, mais sans bénéfice en SSP ou en SG [13].

L'immunothérapie a montré une activité limitée dans le **mélanome choroïdien**. En monothérapie (nivolumab ou pemprolizumab) les résultats sont décevants avec un taux de réponse de 3,6 % et une SG médiane de 7,6 mois [14]. Cependant, l'association de ipilimumab/nivolumab

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

a amélioré la SG par rapport à la monothérapie, dépassant 1 an dans différentes cohortes avec un taux de réponse qui varie de 11,5 à 18 % [15].

Quel traitement de première ligne dans les mélanomes BRAF V600 mutés ?

Environ 40 % des patients atteints d'un mélanome sont porteurs de mutation BRAF entraînant l'activation de la voie des MAP kinases. Les inhibiteurs de BRAF/MEK en 1re ligne ont des taux de réponse élevés mais la durée de la réponse reste limitée chez la majorité des patients avec des taux de SSP et de SG à 5 ans de 19 % et 34 %, respectivement [16]. Ils présentent comme avantage de faibles taux de résistance primaire et une amélioration rapide des symptômes liés au cancer, alors que les immunothérapies présentent des taux plus élevés de résistance primaire mais plus de réponses durables. La question est de savoir comment séquencer ces traitements ? Les données issues des essais cliniques de phase III, ainsi que les études en cours sur la séquence optimale du traitement, soutiennent **l'utilisation de l'immunothérapie en 1re ligne** – en particulier ipilimumab/nivolumab – plutôt que des inhibiteurs BRAF/MEK. Dans l'essai clinique de phase III DREAMseq, le traitement de première ligne par ipilimumab/nivolumab était associé à une meilleure SG que l'association dabrafenib/trametinib (taux de SG à 2 ans : 72 % ; IC95 %, 62 %-81 % contre 52 % ; IC95 %, 42 %-62 % ; p < 0,01) [17]. Des résultats concordants ont été rapportés dans l'étude SECOMBIT, montrant une tendance en faveur de l'association ipilimumab/nivolumab en 1re ligne, avec un taux de SG à 2 ans de 73 % contre 65 % [18].

De même, dans l'étude CheckMate-067, le différentiel en SG à 6 ans était plus important pour l'association ipilimumab/nivolumab que pour le nivolumab seul, chez les patients mutés BRAF (38 % et 23 %, respectivement), par rapport aux patients non mutés BRAF (34 % et 32 %, respectivement) [1]. Les différences d'expression génique et de charge mutationnelle entre les mélanomes V600E et V600K suggèrent que les génotypes V600K pourraient mieux répondre à la monothérapie par anti-PD-1 [19]. Même si ces résultats préliminaires sont en faveur de l'immunothérapie en première ligne, ces données sont encore trop immatures et à interpréter prudemment. En effet, dans l'étude DREAMseq, en cas de progression précoce sous ipilimumab/nivolumab (24 patients dans l'essai), le protocole ne prévoyait pas de *switch* vers des inhibiteurs BRAF/MEK. L'étude SECOMBIT, bien que n'ayant pas la puissance nécessaire pour effectuer des tests comparatifs entre les deux bras de traitement, a montré qu'une induction d'encorafenib/binimetinib pendant 8 semaines, suivi d'ipilimumab/nivolumab était supérieur à encorafenib/binimetinib de première ligne. Les taux de SG à 2 ans étaient respectivement de 69 % et 65 %.

Les combinaisons d'anti-PD (L)-1 et d'inhibiteurs de BRAF/MEK visent à mettre en synergie ces deux approches thérapeutiques. L'atezolizumab, associé au vemurafenib et au cobimetinib, est la seule triplette ayant une AMM aux États-Unis montrant une amélioration de la SSP selon investigateurs par rapport aux inhibiteurs BRAF/MEK seuls (15,1 contre 10,6 mois ; HR, 0,78 ; p 5,025). Néanmoins, cette différence statistiquement significative n'a pu être confirmée par une revue indépendante (taux de SSP, 16,1 contre 12,3, respectivement). Des effets indésirables liés au traitement ont été observés chez une proportion significative de patients dans le bras triplette (33,5 %), et 12,6 % des patients ont dû interrompre leur traitement (20). Le bénéfice clinique mineur, une toxicité majeure et l'absence d'une monothérapie anti-PD-1 comme bras de comparaison sont les principales limites de cette étude. La place de la triplette dans le traitement du mélanome métastatique reste encore à définir.

Avec l'arrivée de l'anti-LAG3, quelle combinaison : anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 ou anti-PD-1 plus anti-LAG3 ?

RELATIVITY 047 est un essai de phase II/III comparant le nivolumab avec ou sans relatlimab. Il est important de noter que nivolumab/relatlimab est la première combinaison d'immunothérapie à démontrer une amélioration significative de la SSP dans le mélanome métastatique en première ligne de traitement par rapport à une monothérapie anti-PD1. Cette combinaison nivolumab/relatlimab a une AMM aux États-Unis et en Europe depuis 2022 avec une restriction sur l'expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1 %. Les résultats initiaux ont montré une plus grande efficacité du nivolumab/relatlimab, avec une médiane de 10,1 mois (IC95 %, 6,4-15,7) contre 4,6 mois (IC95 %, 3,4-5,6) dans le groupe nivolumab, ce qui représente une réduction du risque de récidive de 25 % (HR, 0,75 ; IC95 %, 0,62-0,92, p 5,006) (***tableau I, fig. 1***). L'association relatlimab/nivolumab était également supérieure au nivolumab chez les patients présentant une charge tumorale élevée, des LDH élevées et des métastases non pulmonaires. Concernant la SG, le hazard ratio est de 0,80, bien qu'il ne soit pas statistiquement significatif, il y avait une amélioration cliniquement significative avec une réduction de 20 % du risque de décès avec nivolumab/relatlimab par rapport à nivolumab seul. Reste à savoir si le bénéfice de l'association nivolumab/relatlimab sera similaire ou meilleur que celui d'ipilimumab/nivolumab sur le long terme. Les données sur l'efficacité du nivolumab/relatlimab dans le mélanome muté BRAF sont en attente. L'ajout du relatlimab n'a que légèrement augmenté la toxicité par rapport au nivolumab : 18,9 % de grade 3 ou 4 *vs* 9,7 % avec le nivolumab seul.

Bien que les comparaisons entre essais doivent être faites avec prudence, il s'agit d'un profil de toxicité plus favorable

que celui observé avec l'ipilimumab/nivolumab (59 % des patients présentant des effets secondaires de grade 3-4) (***tableau I, fig. 1***). Les patients à haut risque, tels que ceux atteints de maladies auto-immunes sous-jacentes ou d'un âge avancé, ne devraient pas avoir de toxicité accrue avec nivolumab/relatlimab.

Les deux associations ipilimumab/nivolumab et nivolumab/relatlimab- ont été étudiées chez des patients non traités antérieurement. Mais en raison de différences importantes dans le profil de toxicité, une comparaison directe dans le cadre d'un essai clinique est peu probable.

Comme il existe encore peu de données sur l'activité du nivolumab/relatlimab après progression chez les patients traités par ipilimumab/nivolumab, et vice-versa, le choix du traitement de première ligne et la séquence de traitement restent à définir.

Conclusion

Les données actuelles indiquent que l'association ipilimumab/nivolumab est le traitement de choix de 1re ligne afin d'obtenir un bénéfice durable. Ceci est particulièrement pertinent chez les patients présentant une maladie initiale agressive (LDH élevées, métastases hépatiques ou cérébrales), pour lesquels une combinaison devrait être préférée à une monothérapie, bien que des biomarqueurs prédictifs de réponse n'aient pas encore été identifiés. Les inhibiteurs de LAG3 semblent être un bon compromis. Bien que le statut mutationnel BRAF reste essentiel pour proposer des thérapies ciblées, des données récentes sont en faveur d'un traitement de première ligne par ipilimumab/nivolumab, même chez les patients mutés BRAF.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R *et al.* Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone *versus* ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*, 2022;40:127-137.
2. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ *et al.* RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and nivolumab *versus* nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2022;386:24-34.
3. Wang DY, Salem JE, Cohen JV *et al.* Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2018;4:1721-1728.
4. Pires DA Silva I, Ahmed T, Mcquade JL *et al.* Clinical models to define response and survival with anti-PD-1 antibodies alone or combined with ipilimumab in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2022;40:1068-1080.
5. Petrelli F, Ardito R, Merelli B *et al.* Prognostic and predictive role of elevated lactate dehydrogenase in patients with melanoma treated with immunotherapy and BRAF inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*, 2019;29:1-12.
6. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 2015;373:1270-1271.
7. Long GV, Atkinson V, Lo S *et al.* Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018;19:672-681.
8. Tawbi HA, Chung C, Margolin K. Nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med*, 2018;379:2177-2178.
9. Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S *et al.* High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature*, 2018;553:347-350.
10. Nakamura Y, Namikawa K, Yoshino K *et al.* Anti-PD1 checkpoint inhibitor therapy in acral melanoma: a multicenter study of 193 Japanese patients. *Ann Oncol*, 2020;31:1198-1206.
11. Bhave P, Ahmed T, Shoushtari AN *et al.* Efficacy of checkpoint inhibitors (CPIs) in acral melanoma (AM). *Ann Oncol*, 2021;32:5s.
12. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA *et al.* Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma a pooled analysis. *J Clin Oncol*, 2017;35:226-235.
13. Dimitriou F, Namikawa K, Teterycz P *et al.* Clinical models to predict response in mucosal melanoma (MM) patients (pts) treated with anti-PD-1 (PD1) or combined with ipilimumab (PD11IPI). *Ann Oncol*, 2021;32:5s.
14. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN *et al.* Clinical Outcomes in Metastatic Uveal Melanoma Treated with PD-1 and PD-L1 Antibodies. *Cancer*, 2016;122:3344-3353.
15. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R *et al.* Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol*, 2021;39:599-607.
16. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D *et al.* Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:626-636.
17. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B *et al.* DREAMseq (doublet, randomized evaluation in advanced melanoma sequencing): a phase III trial–ECOG-ACRINEA6134. *J Clin Oncol*, 2021;39:36s.
18. Ascierto PA, Mandala M, Ferrucci PF *et al.* SECOMBIT: The best sequential approach with combo immunotherapy [ipilimumab (I)/nivolumab (N)] and combo target therapy [encorafenib (E)/binimetinib (B)] in patients with BRAF mutated metastatic melanoma: A phase II randomized study. *Ann Oncol*, 2021;32:5s.
19. Pires DA Silva I, Wang Kyx, Wilmott JS *et al.* Distinct molecular profiles and immunotherapy treatment outcomes of V600E and V600K BRAF-mutant melanoma. *Clin Cancer Res*, 2019;25:1272-1279.
20. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H *et al.* Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2020;395:1835-1844.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : Orateur/Frais de congrès/Co-investigateur : BMS, MSD, Novartis, Pierre Fabre.

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Quand proposer un traitement adjuvant dans le mélanome ?

RÉSUMÉ : Les dernières avancées thérapeutiques dans le mélanome ont considérablement changé le pronostic des patients métastatiques, mais la moitié d'entre eux finissent par succomber à leur maladie. Les immunothérapies et les thérapies ciblées ont donc été développées en situation adjuvante, dans l'objectif d'éradiquer la maladie microscopique résiduelle après la chirurgie. Ces traitements ont montré, chez des patients avec un mélanome à haut risque de récidive, un avantage significatif en termes de survie sans récidive et de survie sans métastase à distance. Les patients de stade AJCC III et IV avec métastases réséquées (et bientôt ceux de stade IIB/IIC) sont ainsi éligibles à un traitement adjuvant par immunothérapie ou thérapie ciblée en fonction de leur statut BRAF. Certaines nuances méritent cependant d'être soulevées : nous ne savons pas si les traitements adjuvants, tels que proposés actuellement, allongent la survie globale à long terme, et nous n'avons pas de biomarqueurs permettant d'identifier les meilleurs candidats à un traitement, et donc de décider de traiter ou simplement surveiller un patient, sur des critères plus fiables que le stade AJCC.

F. AMATORE
Service de Dermatologie – CHU Nord, MARSEILLE.

Les immunothérapies et les thérapies ciblées anti-BRAF/MEK ont révolutionné la prise en charge du mélanome métastatique. Toutefois, ces traitements ne permettent pas de bénéfice prolongé chez plus de la moitié des patients. Ils ont donc été naturellement développés en amont de la situation métastatique, c'est-à-dire en situation adjuvante. Cela concerne les patients opérés qui n'ont plus de lésion macroscopique décelable, mais qui sont à haut risque d'avoir des lésions microscopiques et donc de récidiver sous une forme métastatique.

Les mélanomes actuellement considérés comme à haut risque de récidive sont ceux : ayant un indice de Breslow entre 2 et 4 mm avec ulcération ou > 4 mm sans ulcération (stade IIB AJCC v8) ; ou un Breslow > 4 mm avec ulcération (stade IIC) ; ou associés à une ou plusieurs métastases en transit ou ganglionnaires (stade III) [1].

Le taux de survie à 10 ans de ces patients varie entre plus de 80 % pour les stades IIB, à moins de 20 % pour les stades IIID [2]. En revanche, les mélanomes de stade I et II sont plus fréquents que ceux de stade III, et si on regarde quels patients décèdent de leur mélanome, ceux qui avaient initialement un stade I ou II sont plus nombreux que ceux qui avaient un stade III [1]. Cela illustre toute la complexité de la définition du "candidat idéal" à un traitement adjuvant.

Historiquement, l'interferon-α a été le premier médicament à avoir montré, en situation adjuvante, un avantage en termes de survie sans récidive (SSR) et même de survie globale, au prix d'une tolérance médiocre. Il a été abandonné à la suite de l'avènement des immunothérapies par inhibiteur du checkpoint immunitaire et des thérapies ciblées anti-BRAF/MEK. En France, les anti-PD-1 en monothérapie (nivolumab et pembrolizumab) et la combinaison dabrafenib-

Skyrizi®
(risankizumab)

LIBÉREZ VOS PATIENTS

*Seulement 4 injections par an en phase d'entretien**

SKYRIZI® 150 mg solution injectable en stylo prérempli auto-injecteur ou seringue préremplie

PSORIASIS EN PLAQUES modéré à sévère chez l'adulte

RHUMATISME PSORIASIQUE actif chez l'adulte

Seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARD).[1]

Place dans la stratégie thérapeutique [2] :
Traitement de fond du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte de 2ème ligne et plus après échec d'une 1ère ligne de traitement de fond conventionnel.
Comme pour les autres anti-interleukines, compte tenu :
- de l'absence de données comparatives directes versus les anti-TNF,
- du recul de plus de 15 ans avec ces médicaments (AMM de l'etanercept datant de 2003),
- de la démonstration de leur efficacité sur la destruction articulaire, la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2ème ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention.

La place de SKYRIZI® (risankizumab) se situe donc principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3ème ligne et plus).

Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.[1]

Place dans la stratégie thérapeutique [2] :
Traitement systémique de 2ème 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 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.

Remboursé par la Sécurité Sociale à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception conformément aux indications mentionnées dans la Fiche d'Information Thérapeutique. Agréé aux collectivités[3]

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

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

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

*Soit 150 mg aux semaines 0 et 4, suivi d'une dose d'entretien (150 mg) toutes les 12 semaines en phase d'entretien.

1. Résumé des caractéristiques du produit SKYRIZI®.
2. Avis de la Commission de la Transparence à retrouver sur https://www.has-sante.fr/jcms/p_3117688/fr/skyrizi-risankizumab
3. Journal officiel de la République française. Arrêté modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

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

abbvie

S.A.S. au capital de 33 449 467,40 €
RCS Créteil 750 775 660
10 rue d'Arcueil 94528 RUNGIS Cedex
Numéro SIRET : 750 775 660 00012

22/10/66047342/PM/013-FR-SKZD-230030-05/2023

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

trametinb ont l'AMM en adjuvant pendant 12 mois chez les patients ayant un stade III opéré. Les patients porteurs d'une mutation BRAF V600 E/K peuvent avoir accès aux deux types de traitement. Le nivolumab a également l'AMM chez les patients ayant un stade IV, après résection complète des métastases à distance.

Dans cet article, nous passerons en revue les principaux résultats obtenus chez les patients ayant un stade III ou un stade IV après chirurgie complète, mais aussi les patients ayant un stade IIB/IIC. Enfin, nous amènerons des pistes de réflexion pour tenter de répondre à une question encore sujette à débat : qui devrait bénéficier d'un traitement adjuvant ?

Immunothérapie adjuvante pour les stades III et IV opérés

La première immunothérapie moderne évaluée contre placebo en adjuvant chez des patients au stade ganglionnaire opéré est l'ipilimumab, un anti-CTLA-4, à la dose de 10 mg/kg toutes les 3 semaines, pendant 12 semaines [3]. Bien que permettant une SSR, une survie sans métastase à distance (SSMD) et même une survie globale significativement supérieure au placebo, l'ipilimumab adjuvant n'a pas été approuvé en Europe, notamment du fait de sa toxicité (94 % d'effets indésirables auto-immuns dont 54 % de grade 3-4).

Plus tard, l'essai Checkmate 238 a comparé le nivolumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 1 an à l'ipilimumab 10 mg/kg chez les patients au stade ganglionnaire (IIIB/C de l'AJCC v7) et métastatique après résection complète [4]. Le nivolumab était supérieur à l'ipilimumab en termes de SSR à 4 ans : 51,7 % dans le groupe nivolumab *vs* 41,2 % dans le groupe ipilimumab (HR : 0,71 [IC95 % : 0,60-0,86] ; p = 0,0003). Il n'y avait pas de différence significative concernant la survie globale à 4 ans, qui était d'environ 76 % dans les deux groupes. En revanche, le nivolumab avait un bien meilleur profil de tolérance, avec 14 % d'effets indésirables de grade 3-4 contre 46 % pour l'ipilimumab.

Le pembrolizumab a été évalué contre placebo dans l'essai EORTC 1 325/KEYNOTE 054 à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines pendant 1 an, chez des patients avec un stade IIIA (micrométastase > 1 mm)/B/C [5]. Avec un recul de 3,5 ans, la SSR était significativement supérieure dans le groupe pembrolizumab que dans le groupe placebo : 59,8 % *vs* 41,4 % (HR : 0,59), quel que soit le statut BRAF. La SSMD était également supérieure chez les patients traités par pembrolizumab, avec un HR de 0,61 et une différence de 16,7 %. À ce jour, les données de survie globale n'ont pas été publiées. Concernant la tolérance, le taux d'effet indésirable grade 3-4 était de 15 % dans le groupe pembrolizumab (avec un décès dû à une myosite), contre 3 % dans le groupe placebo.

La combinaison nivolumab + ipilimumab *vs* nivolumab seul pendant 1 an chez les patients de stade IIIB/C et IV opérés a été évaluée dans l'essai CheckMate 915 [6]. La combinaison n'a pas montré de bénéfice en termes de SSR par rapport au nivolumab seul et, comme attendu, était associée à un taux supérieur d'effets indésirables graves et de décès. En revanche, un essai de phase II récent, IMMUNED, a inclus uniquement des patients ayant un stade IV en rémission après chirurgie ou radiothérapie, et a comparé la combinaison ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg à raison de quatre doses espacées de 3 semaines, suivie de nivolumab 1 mg/kg toutes les deux semaines, *vs* nivolumab seul, *vs* placebo [7]. La SSR à 24 mois était de 70 % dans le groupe combinaison, contre 42 % dans le groupe nivolumab et 14 % dans le groupe placebo, avec un HR de 0,23. Dans le groupe combinaison, environ 70 % des patients ont développé un effet indésirable de grade 3-4, et 62 % ont arrêté le traitement en raison de la toxicité, contre respectivement 27 % et 13 % dans le groupe nivolumab. Bien que la tolérance soit une considération importante en situation adjuvante, la combinaison nivolumab + ipilimumab pourrait représenter un avantage en termes de survie chez les patients avec des métastases à distance en rémission après chirurgie ou radiothérapie, c'est-à-dire une population à très haut risque de récidive.

D'autres combinaisons d'immunothérapie sont en cours d'essai thérapeutique dans les stades III, avec l'objectif d'augmenter l'efficacité par rapport aux anti-PD-1 seuls, mais avec une toxicité < à la combinaison anti-PD-1/anti-CTLA-4. La combinaison nivolumab/anti-LAG-3 (Relativity 098), récemment approuvée aux États-Unis et dans certains pays européens dans les stades métastatiques, pourrait atteindre ce but.

Thérapies ciblées en adjuvant pour les stades III opérés

Nous disposons, à présent, des données d'efficacité à 5 ans de l'essai adjuvant COMBI-AD, comparant la combinaison Dabrafenib (150 mg × 2/jour) – Trametinib (2 mg/jour) *vs* placebo pendant 12 mois chez des patients de stade IIIA (> 1 mm)/B/C porteurs d'un mélanome muté BRAF V600 E/K [8]. Avec un suivi d'au moins 59 mois, la SSR était de 52 % dans le groupe DT *vs* 36 % dans le groupe placebo (HR : 0,51), et la SSMD de 65 % *vs* 54 % (HR : 0,55). Une évaluation intermédiaire de la survie globale après un suivi de 3 ans montrait un avantage pour le groupe DT comparé au groupe placebo, avec un HR de 0,57 et une différence de 13 %, bien que considérée non significative.

Concernant la tolérance, quasiment tous les patients ont eu une fièvre de grade 1-2, mais seulement 5 % de grade 3-4. Environ 26 % des patients dans le groupe DT ont dû interrompre définitivement leur traitement en raison de la toxicité, mais aucun décès lié au traitement n'a été rapporté, ni aucune toxicité à long-terme avec 5 ans de recul. Pour remédier au problème de la fièvre,

l'étude COMBI-Aplus a été menée pour proposer un algorithme de prise en charge [9]. Les deux drogues étaient temporairement suspendues dès l'apparition d'une fièvre (température ≥ 38 °C) ou d'un symptôme apparenté (frissons, sueurs, etc.), puis réintroduites à la même dose après 24 heures d'apyrexie. Cette stratégie a permis de réduire le taux de fièvre de grade 3-4, le nombre d'hospitalisations et surtout le nombre d'interruptions définitives de traitement sans, *a priori*, diminuer l'efficacité.

Cas particulier du stade IIIA

Le stade IIIA comprend les mélanomes de Breslow < à 1 mm avec ou sans ulcération, ou de Breslow < à 2 mm sans ulcération, et associés à la présence d'un à trois ganglions sentinelles positifs (non détectables cliniquement). Ce groupe est de plutôt bon pronostic, avec une probabilité de survie spécifique à 10 ans estimée à 88 %.

Dans les essais thérapeutiques dont nous avons parlé jusqu'à présent, seuls les patients ayant un stade IIIA dont la taille de la métastase intra-ganglionnaire était > à 1 mm, considérés comme à plus haut risque de récidive, étaient inclus. Pourtant, l'AMM des traitements adjuvants concerne tous les patients de stade III, indépendamment de la taille des micrométastases intra-ganglionnaires.

Cela pose le problème d'un possible "sur-traitement" en vie réelle des patients de stade IIIA dont la métastase ganglionnaire est infra-millimétrique. Dans cette situation, les recommandations européennes de l'EORTC suggèrent que la balance bénéfice/risque d'un traitement adjuvant, dont l'intérêt est incertain, doit être évaluée au cas par cas [1].

Pour mieux stratifier le risque de récidive des patients de stade IIIA, une étude multicentrique internationale a récemment été menée [10]. Environ 3 600 patients ont été rétrospectivement inclus sur une période de 15 ans, avec un suivi médian de 34 mois. Les analyses de survie ont permis d'identifier un seuil à partir duquel le pronostic s'assombrit, correspondant à une taille de métastase intra-ganglionnaire supérieure à 0,3 mm. La survie spécifique à 5 ans diminue notamment de 94,1 % à 80,3 % lorsque la métastase dépasse 0,3 mm (HR : 1,26 [1,11-1,44] ; p < 0,0001). Les auteurs suggèrent que les stades IIIA avec métastase > à 0,3 mm devraient être inclus dans les essais thérapeutiques adjuvants, contrairement à ceux dont la métastase est < à 0,3 mm qui devraient être pris en charge comme des stades IB.

Traitement adjuvant pour les stades IIB/IIC

Après avoir montré l'efficacité des traitements adjuvants dans les stades III, la communauté scientifique s'est attaquée à un autre groupe à risque : les patients ayant un stade IIB ou IIC.

Le pembrolizumab a été le premier candidat, testé à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines pendant un an, contre placebo, pour les patients de stade IIB/IIC dans l'essai KEYNOTE 716 [11]. Environ 1 000 patients ont été inclus, 500 dans chaque groupe. Avec un suivi de médian de 27 mois, 13 % des patients du groupe pembrolizumab contre 19 % dans le groupe placebo ont récidivé à distance (HR 0,64 [0,47–0,88], p = 0,0029). La médiane de survie sans récidive dans le groupe placebo était de 37,2 mois. Les patients avec un mélanome T3b (Breslow entre 2 et 4 mm sans ulcération) avaient le meilleur bénéfice thérapeutique. En termes de tolérance, 16 % des patients ont eu un effet indésirable grade 3-4 dans le groupe pembrolizumab contre 4 % dans le groupe placebo, et aucun décès imputable au traitement n'a été rapporté. Le pembrolizumab adjuvant pour les stades IIB/IIC a ainsi été approuvé aux États-Unis, mais pas encore partout en Europe. Il est disponible en accès précoce en France depuis mars 2023.

Les thérapies ciblées sont, elles aussi, à l'étude dans cette indication, dans le cadre de l'essai COLOMBUS-AD évaluant la combinaison encorafenib-binimetinib *vs* placebo.

Qui seraient les meilleurs candidats ?

Les dernières recommandations européennes de l'EORTC suggèrent d'introduire un traitement adjuvant pour tous les patients de stade III opérés (par anti-PD-1 quel que soit le statut BRAF, ou anti-BRAF/MEK pour les patients avec mutation BRAF V600 E/K), et pour les patients stade IV après résection complète des métastases (par nivolumab). Ces recommandations sont en accord avec les AMM françaises. Pour les stades IIIA avec métastase ganglionnaire infra-millimétrique, l'EORTC suggère une discussion au cas par cas. Le ***tableau I*** expose les différentes données d'efficacité et de tolérance des traitements adjuvants approuvés ou bientôt approuvés.

Mais avons-nous vraiment raison de proposer un traitement adjuvant à tous les patients de stade III dont l'état général le permet ?

À l'heure actuelle et faute de mieux, la tendance est au oui. Rappelons que, bien que les immunothérapies aient révolutionné le pronostic du mélanome métastatique, environ 50 % des patients finissent par décéder de leur maladie. Sans nul doute, une approche thérapeutique supplémentaire est nécessaire. Les traitements adjuvants, dont l'objectif est d'éradiquer la maladie microscopique résiduelle, sont historiquement considérés comme potentiellement curatifs. Traiter le malade avant l'apparition de la première métastase cliniquement décelable pourrait en effet permettre de diminuer la mortalité mais aussi la morbidité liée au traitement de la phase métastatique. De plus, dans tous les essais adjuvants pour les mélanomes à haut

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

Traitement	Essai	Population	Comparateur	SSR	HR (SSR)	Effets indésirables grade 3-4
Nivolumab	CheckMate 238	IIIB/C-IV	Ipilimumab 10mg/kg	4 ans : 51,7 %	0,71	14 %
Pembrolizumab	EORTC 1325/KEYNOTE 054	IIIA (> 1 mm)/B/C	Placebo	3,5 ans : 59,8 %	0,59	15 %
Dabrafenib-Trametinib	COMBI-AD	IIIA (> 1 mm) /B/C	Placebo	5 ans : 52 %	0,51	41 %

Tableau I : Données d'efficacité et de tolérance des traitements adjuvants approuvés en France. SSR : survie sans récidive. HR : hazard ratio.

risque de récidive dont nous avons parlé dans cet article, les patients du groupe placebo récidivaient plus fréquemment à distance qu'en locorégional [12]. Dans l'essai Checkmate 238, les trois sites les plus atteints étaient le poumon, le foie et le cerveau, ces deux dernières localisations étant associées à un risque élevé de décès [4]. Cela justifierait de traiter précocement tous les patients exposés à ce risque, avec l'espoir d'en guérir certains à la première opportunité.

Il y a, en revanche, certaines limites au traitement adjuvant systématique de tous les patients, tel que nous le faisons actuellement. Comme nous le disions en introduction, une proportion importante des patients à "haut risque de récidive" (stades IIB/IIC/III) ne récidiveront finalement jamais ; et *a contrario*, parmi les patients qui décèdent de leur mélanome, une proportion importante avait initialement un stade I ou II. Cela pointe du doigt notre incapacité actuelle à sélectionner les meilleurs candidats à un traitement adjuvant. La recherche de biomarqueurs suffisamment fiables pour décider de traiter ou non un patient indépendamment de son stade AJCC est donc primordiale. À ce jour, ces biomarqueurs n'ont pas encore été identifiés. L'étude prospective NivoMela (NCT04309409) sélectionne les patients de stade II sur la base d'une signature génétique pronostique, pour un traitement adjuvant par nivolumab *vs* surveillance. L'essai DETECTION (NCT04901988) utilise un autre levier potentiel, celui de l'ADN tumoral circulant (ADNtc). Dans cette étude, les patients de stade IIB/IIC opérés sont biologiquement surveillés par la recherche d'ADNtc. Lorsque celui-ci est détecté, les patients sont randomisés en surveillance standard *vs* nivolumab. Les résultats nous permettront de savoir si l'ADNtc est un biomarqueur prédictif de la récidive, et si un traitement précoce par immunothérapie lors de la "récidive biologique moléculaire" permet d'empêcher la "récidive clinique".

De plus, nous ne savons pas, à ce jour, si les traitements adjuvants augmentent réellement la survie globale des patients. Il n'est pas certain que l'efficacité de l'immunothérapie, qui requiert une reconnaissance des antigènes tumoraux par le système immunitaire *via* le microenvironnement tumoral, soit optimale dans un contexte de maladie microscopique. Elle est clairement utile chez certains patients, à en juger par l'allongement de leur SSR, mais il est possible que ces mêmes patients auraient eu un bénéfice égal (voire supérieur) si le traitement leur avait été proposé au moment de la survenue de métastases cliniquement décelables. Les données de survie globale, lorsqu'elles seront publiées, nous aideront à y voir plus clair. Cette réflexion nous mène à considérer que les traitements néo-adjuvants pourraient peut-être, un jour, suppléer les traitements adjuvants.

Enfin, concernant la toxicité des traitements, rappelons que l'immunothérapie expose au risque d'effet indésirable définitif ou mortel, et les thérapies ciblées à une diminution de la qualité de vie. Il est complexe de peser la balance bénéfice/risque d'une attitude systématique, notamment pour les patients de stades IIB/IIC qui sont fréquents et dont une faible proportion récidivera. Est-ce que les "dommages collatéraux", c'est-à-dire la quantité importante de patients traités "pour rien" avec des molécules onéreuses, et dont certains vont développer des effets indésirables graves, se justifient réellement ? Il n'est pas possible, à ce jour, de répondre à cette question.

Pour terminer, comment choisir entre un anti-PD-1 et une thérapie ciblée chez un patient muté BRAF V600 E/K ? Les deux types de traitement étant *a priori* équivalents en termes d'efficacité, la première étape de réflexion doit se faire en fonction du terrain du patient. Immunodépression, antécédent de maladie auto-immune, isolement géographique, sont autant d'arguments qui plaideraient pour le choix d'une thérapie ciblée ; alors que la polymédication avec risques d'interactions médicamenteuses, ou tout état physique, psychologique ou social qui rendrait difficile la gestion de la fièvre et de la fatigue orienteraient plutôt pour une immunothérapie. Dans tous les cas, le choix doit être fait en accord avec le patient, en lui exposant clairement les principales caractéristiques de la tolérance des traitements : pour l'immunothérapie, ils sont peu fréquents mais potentiellement définitifs ou mortels ; pour les thérapies ciblées, ils sont fréquents et impactent la qualité de vie mais sont très rarement graves.

Conclusion

Les patients de stade III et IV avec métastases réséquées sont éligibles à un traitement adjuvant par immunothérapie ou thérapie ciblée, en fonction de leur statut BRAF. Cette indication est actuellement

étendue en Europe pour les stades IIB/IIC dans les prochains mois ou prochaines années. Le traitement systématique de tous les patients tel que nous le faisons actuellement n'est, en revanche, pas satisfaisant sur le long terme. La découverte de biomarqueurs fiables, et les données d'efficacité de l'approche néoadjuvante pourront peut-être changer la tendance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Garbe C, Amaral T, Peris K *et al.* European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer*, 2022;170:256-284.
2. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR *et al. CA Cancer J Clin*, 2017;67:472-492.
3. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ *et al.* Adjuvant ipilimumab *versus*placebo after complete resection of stage III melanoma: longtermfollow-up results of the European Organisation forResearch and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer*, 2019;119:1e10.
4. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandala M *et al.* Adjuvant nivolumab *versus* ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020;21:1465-1477.
5. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M *et al.* Adjuvant pembrolizumab *versus* placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021;22:643-654.
6. Weber JS, Schadendorf D, Del Vecchio M *et al.* Adjuvant therapy withnivolumab combined with ipilimumab *vs* nivolumab alone inpatients with resected stage IIIB-D/IV melanoma (CheckMate 915). *J Clin Oncol*, 2023;41:517-527.
7. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC *et al.* Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy *versus* placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2020;395:1558-1568.
8. Dummer R, Hauschild A, Santinami M *et al.* Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med*, 2020;383:1139-1148.
9. Atkinson V, Robert C, Grob JJ *et al.* Improved pyrexia-related outcomes associated with an adapted pyrexia adverse event management algorithm in patients treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib: Primary results of COMBI-Aplus. *Eur J Cancer*, 2022;163:79-87.
10. Moncrieff MD, Lo SN, Scolyer RA *et al.* Clinical outcomes and risk stratification of early-stage melanoma micrometastases from an international multicenter study: implications for the management of american joint committee on cancer IIIA disease. *J Clin Oncol*, 2022;40:3940-3951.
11. Long GV, Luke JJ, Khattak MA *et al.* Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2022;23:1378-1388.
12. Lao Cd, Khushalani NI, Angeles C *et al.* Current state of adjuvant therapy for melanoma: less is more, or more is better? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2022;42:1-7.

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

Symposium

Jeudi 19 octobre 2023 – 19 h 00 – 20 h 00

Salle Dragonnier 3

Acné et image de soi

- Dr Fabienne BALLANGER (Dermatologue, Talence)
- Dr Sarah PARIENTE (Dermatologue, Paris)

Avec le soutien de Laboratoires Dermatologiques Eucerin®

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

EN PRATIQUE, **ON RETIENDRA**

Que devient la prise en charge du mélanome primitif en 2023 ?

- En cas de suspicion de mélanome cutané, une exérèse complète de la lésion (et non une biopsie de la zone la plus suspecte) doit être privilégiée pour obtenir l'indice de Breslow (IB) le plus épais, qui conditionnera la suite de la prise en charge.
- Une fois le diagnostic retenu, une reprise avec des marges latérales comprises entre 0,5 et 2 cm (selon l'IB) est indispensable. En revanche, des marges > à 2 cm ne sont pas recommandées, y compris pour les mélanomes > 2 mm d'épaisseur.
- Une recherche de ganglion sentinelle (GS) doit se discuter pour tous les mélanomes d'IB > 1 mm (voire entre 0,8-1 mm), dans la perspective d'un traitement adjuvant. Cette recherche impose au préalable d'avoir éliminé une maladie macroscopique par un bilan d'imagerie.
- Néanmoins, les heures du ganglion sentinelle semblent comptées. Les premiers essais adjuvants pour les mélanomes IIB-IIC (GS négatif) plaident en faveur d'un bénéfice de l'immunothérapie par rapport au placebo.

Quand et comment prescrire la thérapie ciblée dans le mélanome métastatique ?

- La combinaison BRAFi + MEKi au stade métastatique est à réserver à la 2nde de ligne de traitement ou en 1re ligne en cas de situation menaçante.
- L'efficacité des BRAFi + MEKi semble moindre en cas de mutation BRAF non V600E/K.
- En cas de statut BRAF et NRAS WT, il convient de réaliser un séquençage de la tumeur pour identifier d'éventuelles cibles thérapeutiques (hors AMM).
- En cas de métastase cérébrale, bien que le taux de réponse soit de l'ordre de 60 %, les BRAFi et MEKi conduisent à une SSR limitée. Il faut privilégier la combinaison ipilimumab + nivolumab (hors remboursement en France) ou les inclusions dans les essais thérapeutiques.
- La combinaison atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib, bien qu'associée à une fréquence élevée de toxicités sévères (79 %), apporte un bénéfice de SSP. Elle est autorisée aux États-Unis mais pas en Europe.
- Le taux de réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase comme l'imatinib ou le nilotinib est estimé à 53 % mais des échappements surviennent chez la plupart des patients avec une SSP de 4 mois.
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase comme l'imatinib ou le nilotinib ont une activité surtout en cas de mutation de l'exon 11 de c-KIT mais des échappements surviennent chez la plupart des patients avec une SSP de 4 mois.

L'immunothérapie : quelle place respective de l'anti-PD1 seul et de son association avec l'ipilimumab ?

- L'association ipilimumab/nivolumab constitue actuellement la meilleure option de traitement de 1re ligne surtout pour des patients jeunes, en bon état général, en absence de maladie auto-immune et avec des critères de mauvais pronostic (stade IV M1b/c, forte charge tumorale, LDH élevées), quel que soit le statut BRAF.
- L'association ipilimumab/nivolumab doit être préférée à une monothérapie chez les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques alors que les patients présentant une atteinte symptomatique et/ou une corticothérapie systémique sont moins susceptibles d'en bénéficier.

Le dossier – Que devient la prise en charge du mélanome ?

L'immunothérapie : quelle place respective de l'anti-PD1 seul et de son association avec l'ipilimumab ? (suite)

- Les patients présentant un âge avancé, d'importantes comorbidités, une maladie auto-immune préexistante, une mutation BRAF non V600E, un mélanome primitif desmoplastique ou une faible charge tumorale peuvent être éligibles à une monothérapie par anti PD-1.
- L'immunothérapie reste une option thérapeutique pour les patients atteints de mélanome acral, muqueux ou choroïdien bien que l'efficacité soit plus faible que dans le mélanome cutané. L'association de l'ipilimumab/nivolumab a montré des taux de réponse plus élevés par rapport à l'anti-PD-1 en monothérapie, bien que les résultats soient essentiellement issus d'études rétrospectives.
- Le traitement combiné anti-PD-1/antiLAG3 (nivolumab/relatlimab) est la première association d'inhibiteurs de checkpoint à démontrer une amélioration significative de la SSP chez les patients atteints de mélanome métastatique en 1re ligne par rapport à un anti-PD-1 (nivolumab) en monothérapie. Cette combinaison semble être mieux tolérée que l'association ipilimumab/nivolumab.

Quand proposer un traitement adjuvant dans le mélanome ?

- Les recommandations européennes suggèrent d'introduire un traitement adjuvant pour tous les patients de stade III opérés (par anti-PD-1 quel que soit le statut BRAF, ou dabrafenib-trametinib pour les patients avec mutation BRAF V600 E/K), et pour les patients stade IV, après résection complète des métastases (par nivolumab).
- Pour les patients de stade IIIA avec métastase ganglionnaire < à 1 mm, la balance bénéfice/risque du traitement adjuvant doit être discutée au cas par cas.
- La combinaison nivolumab + ipilimumab pourrait avoir un bénéfice > au nivolumab seul pour les patients ayant un stade IV en rémission après chirurgie ou radiothérapie, mais ces données doivent être confirmées.
- Le pembrolizumab a un avantage contre placebo en termes de survie sans récidive pour les patients de stade IIB/IIC, mais il n'est pas encore approuvé en Europe. Le pembrolizumab bénéficie toutefois d'une possibilité d'accès précoce en France depuis mars 2023.
- Des essais thérapeutiques évaluent actuellement l'intérêt de biomarqueurs, tels que l'ADN tumoral circulant et des signatures génétiques pronostiques pour mieux identifier les candidats à un traitement adjuvant
- Chez un patient porteur d'une mutation BRAF V600E/K, le choix entre immunothérapie et thérapie ciblée doit se faire en fonction du terrain du patient, ou en fonction de sa préférence, après lui avoir exposé les principales caractéristiques du profil de tolérance des deux types de traitement.

www.realites-dermatologiques.com

+ riche + interactif + proche de vous

Revues générales

Dermatoses fréquentes du nouveau-né

RÉSUMÉ : En période néonatale, les pathologies dermatologiques sont sources d'inquiétude pour les soignants et les parents et représentent un enjeu diagnostic. Les dermatoses néonatales les plus fréquentes sont bénignes. Le dermatologue doit savoir les identifier pour adapter au mieux la prise en charge. L'objet de cet article est de rappeler les principaux diagnostics des dermatoses néonatales et leur spécificité.

M. E MARNIQUET-FABRE
Service de Dermatologie, CHU de BORDEAUX, CH de DAX.

Dermatoses transitoires pustuleuses néonatales

1. Érythème toxique

L'érythème toxique est bien connu des pédiatres en néonatologie car il survient chez 44 % des nouveau-nés [1]. Cette dermatose apparaît dès la première semaine de vie et serait le reflet du développement de l'immunité innée en réponse à la colonisation microbienne chez le nourrisson [2]. Cliniquement, il s'agit de maculo-papules érythémateuses mal limitées au tronc, surmontées parfois de pustules aseptiques. Rarement, dans les formes atypiques, on peut évoquer un diagnostic différentiel comme une infection bactérienne, une candidose cutanée congénitale (atteinte du siège, desquamation, atteinte des ongles) ou une infection herpétique (vesiculo-pustules en bouquet, altération de l'état général). Au moindre doute, il convient de réaliser un prélèvement bactériologique, mycologique ou viral d'une pustule, voire de débuter un traitement probabiliste. La résolution de l'érythème toxique est rapide sans traitement en quelques jours à 1 semaine.

2. Pustulose mélanique transitoire

La pustulose mélanique transitoire et l'érythème toxique sont deux dermatoses proches sémiologiquement et probablement de la même origine. Elle est plus fréquente chez les nouveau-nés de phototype foncé et survient dès la naissance. Elle se caractérise par des pustules isolées, souvent sans érythème périphérique, pouvant toucher tout le tégument. Les pustules disparaissent en laissant place à une macule pigmentée. Les macules pigmentées peuvent perdurer plusieurs mois puis disparaissent sans séquelle.

3. Pustulose céphalique

La pustulose céphalique se déclare plus tardivement, vers 1 mois de vie. Elle est la conséquence d'une colonisation par les levures de type *malassezia*. Elle est caractérisée par des papulopustules sur les zones séborrhéiques du visage débordant souvent sur le front et les joues (***fig. 1***). Une atteinte du tronc et des membres supérieurs est possible.

Fig. 1 : Pustulose céphalique. Service de dermatologie, CHU de Nantes.

PRURIGO NODULAIRE

DUPIXENT® (dupilumab)

DUPIXENT® 300 mg – Première et seule biothérapie approuvée* dans le traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique[1]

OUVREZ LE CHAMP DES POSSIBLES

DUPIXENT® 300 mg est indiqué dans le traitement du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique

Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 30/01/2023 (demande d'admission à l'étude).

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit DUPIXENT® disponible sur la base de données publique des médicaments : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr ou en flashant le QR code.

DUPIXENT® est un médicament d'exception, respecter la Fiche d'Information Thérapeutique.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en médecine interne, en pédiatrie, en oto-rhino-laryngologie ou en allergologie.

* à la date du 30 janvier 2023

Références : 1. Résumé des Caractéristiques du Produit DUPIXENT®.

sanofi

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

23/01/64627916/PM/017 – 7000041206 - 04/2023

Revues générales

L'évolution est spontanément favorable avec la disparition des lésions en quelques semaines. L'utilisation d'un antifongique local permet d'accélérer la guérison. Elle est fréquemment confondue avec l'acné néonatale, dont elle se distingue par l'absence de lésions rétentionnelles et l'absence de rôle hormonal.

4. Acné néonatale

L'acné néonatale résulte de la stimulation des glandes sébacées du nouveau-né par les androgènes de la mère. Elle présente les mêmes caractéristiques sémiologiques que l'acné juvénile à savoir des lésions rétentionnelles et inflammatoires. Elle peut être aggravée par l'utilisation de topiques occlusifs, inadaptés sur le visage des nouveau-nés. La prise de traitement par la mère pendant la grossesse, tel que le lithium, peut être pourvoyeur d'acné néonatale. L'évolution est spontanément favorable sans traitement [3]. Cette dermatose reste rare comparée à l'acné du nourrisson.

Dermites du siège

Les dermites du siège sont la conséquence de l'incontinence néonatale et de l'immaturité de la barrière cutanée du nourrisson [4].

1. Dermite irritative

La dermite irritative résulte d'un contact des urines et des selles sur la peau en occlusion. Les lésions sont érythémateuses, voire érosives, et prédominent sur les convexités, siège des frottements de la couche sur la peau. Elles dessinent un "W" en position allongée, en respectant le fond des plis (***fig. 2***). La fréquence des changes, voire l'utilisation d'une crème barrière, est la clé de la prise en charge de cette dermatose.

2. Dermite candidosique

La macération dans les plis, induite par le contact prolongé des urines et des selles, est le milieu privilégié pour la multiplication de *candida albicans*. L'érythème forme cette fois un "Y", bien qu'il puisse surinfecter une dermite irritative ou une autre dermatose et donc perdre cette topographie. La région périanale est souvent la plus touchée, le *candida albicans* étant commensal du tube digestif. Sémiologiquement, on peut retrouver un enduit blanchâtre et des petites pustules en bordure de l'érythème. Le traitement passe par les mêmes soins du siège que la dermite irritative, auxquels on ajoute un traitement local antifongique, type ciclopiroxolamine ou imidazolé [5].

Fig. 2 : Dermite irritative du siège en W. Service de dermatologie, CHU de Nantes.

3. Dermatite séborrhéique

L'atteinte bipolaire (tête et siège) de cette dermatose en fait un diagnostic souvent aisé. L'atteinte peut être limitée au niveau des plis (inguinaux, du cou, rétro auriculaire et axillaire) mais aussi plus étendue sur l'ensemble du siège et de la tête. Les lésions sont érythémato-squameuses, psoriasiformes sur la tête, avec une atteinte des plis souvent très fissuraire et suintante et des fines squames en périphérie. Les antifongiques locaux ou les dermocorticoïdes modérés peuvent être proposés. La résolution se fait classiquement en 1 mois avec ou sans traitement [6]. Le caractère impressionnant de cette dermatose nécessite une réassurance des parents.

4. Soins du siège

Les soins du siège sont primordiaux, quelle que soit la dermite du siège [7]. La fréquence des changes avant saturation, idéalement toutes les deux heures (environ 10 fois par jour), est un élément protecteur vis-à-vis des irritations du siège. On préférera des produits lavants surgras, en pharmacie, toujours rincés en raison de la plus grande perméabilité de la peau des nouveau-nés, d'autant plus si elle est irritée. Les topiques de type pâte à l'eau ont pour fonction de renforcer la barrière cutanée contre les agressions mécaniques et chimiques. Les changes jetables semblent être la méthode à privilégier pour lutter contre les dermites du siège [8]. Actuellement, leur coût élevé ainsi que leur impact négatif sur l'environnement sont des freins à leur utilisation. Les couches lavables représentent une alternative "à la mode" mais sont probablement moins absorbantes et à l'origine de dermite de macération papulonodulaire du siège [9].

Anomalies vasculaires néonatales

1. Hémangiomes infantiles

Les hémangiomes infantiles sont les tumeurs vasculaires bénignes les plus fréquentes du nourrisson. Ces tumeurs peuvent être superficielles, profondes ou mixtes. Elles apparaissent dans les premiers jours de vie, bien que les formes superficielles soient souvent visibles dès la naissance sous forme d'une zone érythémateuse avec télangiectasies, entourée d'un halo de vasoconstriction (***fig. 3***). L'évolution est stéréotypée avec une phase de croissance jusqu'à 6 mois, une phase de plateau jusqu'à 12 à 18 mois puis une résolution lente jusqu'à 4 à 6 ans. Si 80 % des hémangiomes ne sont pas traités, un traitement à initiation hospitalière, le propranolol, peut être proposé selon des indications précises. Les principales indications sont le risque de séquelles esthétiques (ex : visage), l'ulcération (ex : hémangiome du siège) (***fig. 4***), le risque vital (ex : hémangiome de la glotte), le risque fonctionnel (ex : hémangiome des lèvres). Un score d'aide à l'adressage est

Fig. 3 : Hémangiome superficiel à 1 jour de vie puis à 3 semaines de vie. Service de dermatologie, CHU de Nantes.

Fig. 4 : Hémangiome superficiel volumineux ulcéré du siège. Service de dermatologie, CHU de Nantes.

disponible en ligne (IHReS : *The infantile hemangioma referral score*) [10]. La fenêtre thérapeutique se situe entre 5 semaines et 5 mois. Le traitement précoce des hémangiomes infantiles permet une meilleure efficacité, notamment sur les séquelles esthétiques.

Les hémangiomes à disposition segmentaire se compliquent plus fréquemment d'ulcération et doivent faire rechercher une malformation sous-jacente (ex : syndrome PHACE).

2. Malformations capillaires (ou angiomes plans)

Les malformations capillaires (MC) sont les malformations vasculaires les plus fréquentes [11]. Les MC se traduisent par une macule érythémateuse (rosée clair à rouge foncé) aux contours nets. L'évolution des MC est variable, on note fréquemment un éclaircissement initial les premiers mois de vie, puis elles peuvent s'hypertrophier et devenir plus foncées à l'âge adulte. La taille et les localisations sont variables.

La majorité des malformations capillaires sont isolées. Cependant, un examen attentif de l'ensemble du tégument est nécessaire pour ne pas méconnaître un syndrome associé. Par exemple, en cas d'angiome plan sur un membre inférieur, une inégalité de longueur de membre doit être recherchée au cours de la croissance (syndrome de Klippel-Trenaunay). Certaines caractéristiques de l'angiome plan peuvent aussi alerter sur une forme syndromique, comme son caractère segmentaire sur le visage (syndrome de Sturge-Weber).

On distingue les malformations capillaires centrofaciales aussi appelées *naevus flammeus* ou tâche saumonée, se manifestant par des taches rosées localisées principalement sur les paupières, la glabelle et le front, parfois descendant sur le nez et le philtrum. Ces dernières sont transitoires et disparaissent dans les premiers mois de vie.

Dermatite atopique

Les premiers symptômes de la dermatite atopique (DA) peuvent être très précoces et survenir dans les premières semaines de vie. Elle est la première manifestation des maladies du spectre de l'atopie. Sa prise en charge doit être précoce afin d'établir un lien de confiance avec les parents. Les lésions cutanées sont caractérisées par un érythème mal limité, finement squameux, suintant. Le prurit est souvent absent dans la première année de vie et ne doit pas être discriminant pour le diagnostic. La localisation initiale est souvent céphalique puis sur la face d'extension des membres et du tronc. Elle se complique parfois d'une surinfection staphylococcique se traduisant cliniquement par des croûtes mélicériques.

Le diagnostic est clinique. Les antécédents atopiques familiaux doivent être recherchés mais ne sont pas systématiquement retrouvés. Il n'est pas indiqué de réaliser des tests allergologiques en première intention. Les intolérances aux protéines du lait de vache se manifestent classiquement par des troubles digestifs et une cassure de la courbe staturopondérale, voire parfois une urticaire mais rarement un eczéma.

La prise en charge est proche de celle des DA de l'enfant et doit inclure une éducation thérapeutique précoce. Elle est double avec, d'une part le traitement des plaques d'eczéma par une corticothérapie locale, et d'autre part l'hydratation quotidienne de l'ensemble du tégument par une crème émolliente [12]. Le dermatologue doit systématiquement rechercher une corticophobie chez les parents. La réassurance, l'explication et la démonstration des soins seront à l'origine du succès de la prise en charge des poussées d'eczéma. Les thérapeutiques systémiques ont aujourd'hui une AMM chez l'enfant (dupilumab), mais n'ont pas encore de place dans la prise en charge de la dermatite atopique du nourrisson.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Les pustuloses transitoires du nouveau-né sont fréquentes et bénignes. Elles sont le reflet de l'adaptation de la peau du nouveau-né à son environnement.
- Les dermites du siège présentent des spécificités sémiologiques permettant d'orienter le diagnostic et d'adapter les soins locaux.
- Les hémangiomes infantiles éligibles à un traitement par propranolol doivent rapidement être orientés vers un centre hospitalier.
- La dermatite atopique débute parfois dans les premières semaines de vie. La prise en charge de cette maladie chronique doit inclure systématiquement une éducation thérapeutique.
- Chez le nouveau-né, l'impétigo est fréquemment bulleux, secondaire à une infection à *staphylococcus aureus*.
- La gale du nouveau-né présente une topographie singulière. Le nouveau-né est parfois le seul symptomatique dans la famille, ce qui en fait un élément clé pour le diagnostic.

Impétigo

L'impétigo est une infection cutanée superficielle de l'épiderme qui peut survenir dès les premiers jours de vie. Chez le nouveau-né, il est plus fréquemment dû à *staphylococcus aureus* que *streptococcus pyogenes*. Les formes bulleuses sont fréquentes et caractérisées par des bulles flasques et des érosions post bulleuses (***fig. 5***). Les foyers infectieux périnataux sont l'ombilic ou encore une plaie obstétricale. Chez le nouveau-né, des prélèvements bactériologiques avec culture peuvent être réalisés de principe. Le diagnostic différentiel des formes bulleuses comprend la mastocytose, les infections cutanées virales ou les maladies bulleuses auto-immunes. Le traitement associe des soins locaux (nettoyage doux à l'eau et au savon, pas d'antiseptique nécessaire) à un traitement antibiotique *per os* par de l'amoxicilline-acide clavulanique en suspension buvable pédiatrique (80 mg/kg/j, en trois prises/jour pendant 7 jours) [13]. Il conviendra d'éviter tout adhésif sur la peau dans les formes bulleuses pour éviter une aggravation des lésions.

Fig. 5 : Impétigo bulleux du nouveau-né. Service de dermatologie, CHU de Nantes.

Gale

La gale est une maladie ubiquitaire causée par un acarien, *sarcoptes scabiei hominis*. Elle peut toucher le nouveau-né dès les premières semaines de vie. La transmission de l'acarien est postnatale, le plus souvent par la mère. La gale touche fréquemment le nouveau-né du fait de la promiscuité avec les différents membres de la famille et l'immaturité de la barrière cutanée. Le phénotype clinique de la gale varie selon l'âge [14]. La gale du nourrisson et celle de l'enfant

Fig. 6 : Sillon scabieux sur la joue d'un nouveau-né. Service de dermatologie, CHU de Nantes.

Fig. 7 : Multiple nodules chez un nourrisson. Service de dermatologie, CHU de Nantes.

partagent des signes et des localisations spécifiques (sillons palmoplantaires, nodules axillaires, atteinte du visage, du cuir chevelu, du dos de l'avant-pied) (***fig. 6 et 7***). Les vésicules et les pustules sont plus fréquemment observées chez les nourrissons et les enfants (***fig. 8***). Une étude rapporte que la gale représente 6 % des diagnostics parmi les éruptions pustuleuses des nourrissons [15]. On les trouve surtout sur la plante des pieds et la paume des mains ou dans les espaces interdigitaux. Le prurit n'est pas un signe discriminant chez le nourrisson. Le traitement associe un antiparasitaire local, benzoate de benzyl à partir de 1 mois et perméthrine à partir de 2 mois, à un traitement antiparasitaire de l'environnement. Une étude rétrospective française sur 170 nourrissons et enfants rapporte

Fig. 8 : Acropustulose palmoplantaire dans un contexte de gale. Service de dermatologie, CHU de Nantes.

l'efficacité de l'ivermectine *per os* chez le nourrisson à partir de 1 mois avec une tolérance correcte [16]. Le traitement de l'ensemble des sujets contacts, symptomatiques ou non, est indispensable. Les rechutes sont fréquentes chez l'enfant, soit du fait d'un traitement mal réalisé ou d'une recontamination.

BIBLIOGRAPHIE

1. Liu C, Feng J, Qu R *et al.* Epidemiologic study of the predisposing factors in erythema toxicum neonatorum. *Dermatology*, 2005;210:269-72.
2. Marchini G, Nelson A, Edner J *et al.* Erythema toxicum neonatorum is an innate immune response to commensal microbes penetrated into the skin of the newborn infant. *Pediatr Res*, 2005;58:613-616.
3. Schachner La, Eichenfield L, Andriessen A *et al.* Consensus on Neonatal Through Preadolescent Acne. *J Drugs Dermatol*, 2020;19:592-600.
4. Lagier L, Mazereeuw-Hautier J, Raffin D *et al.* [Diaper dermatitis]. Ann Dermatol *Venereol*, 2015;142:54-61; quiz 53, 62.
5. Hoeger PH, Stark S, Jost G. Efficacy and safety of two different antifungal pastes in infants with diaper dermatitis: a randomized, controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:1094-1098.
6. Victoire A, Magin P, Coughlan J *et al.* Interventions for infantile seborrhoeic dermatitis (including cradle cap). *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;3:CD011380.
7. Schachner L, Andriessen A, Benjamin L *et al.* The importance of skincare for neonates and infants: an algorithm. *J Drugs Dermatol*, 2021;20:1195-1205.
8. Baer EL, Davies MW, Easterbrook KJ. Disposable nappies for preventing napkin dermatitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006:CD004262.
9. Maruani A, Lorette G, Barbarot S *et al.* Re-emergence of papulonodular napkin dermatitis with use of reusable diapers: report of 5 cases. *Eur J Dermatol*, 2013;23:246-249.
10. Léauté-Labrèze C, Baselga Torres E, Weibel L *et al.* The infantile hemangioma referral score: a validated tool for physicians. *Pediatrics*, 2020;145:e20191628.
11. Sadick M, Müller-Wille R, Wildgruber M *et al.* Vascular anomalies (part I): classification and diagnostics of vascular anomalies. *Rofo*, 2018;190:825-835.
12. Horimukai K, Morita K, Narita M *et al.* Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:824-830.e6.
13. Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'impétigo [Internet]. [cité 10 janvier 2023] : https ://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_impetigo_durees_antibiotherapies.pdf.
14. Boralevi F, Diallo A, Miquel J *et al.* Clinical phenotype of scabies by age. *Pediatrics*, 2014;133:e910-916.
15. Nanda S, Reddy Bsn, Ramji S *et al.* Analytical study of pustular eruptions in neonates. *Pediatr Dermatol*, 2002;19:210-215.
16. Levy M, Martin L, Bursztejn AC *et al.* Ivermectin safety in infants and children under 15 kg treated for scabies: a multicentric observational study. *Br J Dermatol*, 2020;182:1003-1006.

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

SYMPOSIUM
VENDREDI 20 OCTOBRE 2023 – 12 H 45 – 14 H 00

Salle Dragonnier 3

JRD

Au-delà de la peau : vivre avec une dermatose inflammatoire chronique
Regards croisés du dermatologue, du sexologue et du psychiatre

Avec la participation des Drs Coline JAULENT (Dermatologue, Lyon), Catherine SOLANO (Sexologue, Paris), Philippe NUSS, (Psychiatre, Paris)

Avec le soutien de abbvie

Revues générales

Actualités dans la mastocytose de l'adulte

RÉSUMÉ : La mastocytose de l'adulte est une maladie rare, très hétérogène et encore orpheline de traitement pour la plupart des formes de la pathologie.
Beaucoup d'actualités ont été publiées ces dernières années sur la classification de la mastocytose, les critères diagnostiques de la mastocytose systémique, la suspicion de la mastocytose systémique chez un patient avec des lésions cutanées mais aussi chez un patient sans infiltration cutanée par des mastocytes pathologiques et sur sa prise en charge.
Dans cet article nous allons toutes les aborder.

C. BULAI-LIVIDEANU, I. DREYFUS, M. SEVERINO-FREIRE
CEREMAST Toulouse, Service de Dermatologie, CHU de TOULOUSE.

La mastocytose de l'adulte est une pathologie très hétérogène, à la fois du point de vue clinique, pronostique, de biologie moléculaire et de prise en charge.

Du point de vue clinique, on identifie parmi les mastocytoses dites non avancées les mastocytoses cutanées isolées [1], les mastocytoses avec un ou deux critères systémiques de clonalité [2], les mastocytoses systémiques (MS) avec atteinte cutanée associée et les MS sans atteinte cutanée associée, appelées aussi les MS uniquement médullaire [3].

Concernant la mastocytose cutanée (MC) isolée chez l'adulte, elle ne représente que 15 % des mastocytoses avec atteinte cutanée chez l'adulte [1]. Il a été suggéré que la mutation *KIT* cutanée pourrait être un facteur de risque de MS chez ces patients [1]. Plus récemment, il a été montré que, pour le diagnostic de MS, la sensibilité de la mutation *KIT* cutanée est de 95 % (IC95 % : 89,4 ; 98,1), la spécificité de 60 % (IC95 % : 36,1 ; 80,1) avec une valeur prédictive positive de 93,4 % (IC95 % : 87,5 ; 97,1) et une valeur prédictive négative de 66,7 % (IC95 % : 40,9 ; 86,7). De plus, la détection de la mutation *KIT* cutanée permet la confirmation de la MC dans 43 % des cas, malgré la négativité du critère immuno-histochimique. Un article de 2021 vient de publier un score d'évaluation du risque de MS chez un patient avec une MC confirmée (score ECNM) (***tableau I***) [4]. Nous avons évalué les caractéristiques diagnostiques de ce score sur notre cohorte (***tableau II***) mais également modifié ce score en ajoutant deux points pour la présence de la mutation *KIT* cutanée (***tableau III***), tout en évaluant les caractéristiques diagnostiques de ce nouveau score (score ECNM modifié) sur notre cohorte. En fait, nous pouvons améliorer à l'aide de ce score la valeur prédictive négative pour le groupe faible (< à 1) de 50 % (IC95 % : 35,2 % - 64,8 %] à 85 % (IC95 % : 62,1 % - 96,8 %). La valeur prédictive positive est de 100 % pour les deux scores.

Concernant la mastocytose avec un ou deux critères de clonalité la fréquence est de 17 % parmi les patients avec atteintes cutanées et 24 % parmi les patients sans infiltrat mastocytaire cutanée pathologique (données en cours de publication). La présence d'ostéoporose chez ces derniers patients est très faible contrairement

réalités
thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

JIRD

Lilly

vous invitent
à la retransmission
EN DIRECT
du symposium
organisé dans le cadre
des **18es JIRD**

Jeudi 19 octobre 2023
de 12 h 45 à 14 h 00

Nouvelles perspectives dans la pelade

Avec la participation des :

Pr Vivien HÉBERT
(Rouen)

Dr Pierre SCHNEIDER
(Paris)

Dr Édouard BEGON
(Pontoise)

Cette retransmission sera accessible sur le site :
https://lillypelade.realites-dermatologiques.com
La retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Avec le soutien technique de Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie

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

LILLY France S.A.S. 24 boulevard Vital Bouhot – CS 50004 – 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex
Tél. 01 55 49 34 34 / Fax 01 41 44 02 47 – www.lilly.fr - Société par Actions Simplifiée – R.C.S. Nanterre B 609 849 153

PP-LI-FR-0933 - Juillet 2023 © Lilly France 2023 - Tous droits de reproduction réservés.

© Darya Komarova@gettyimages.fr

Revues générales

Item	Score
Tryptase (ng/mL)	
< 10	-1
≥ 10 < 15	0
≥15 < 20	1
≥ 20	3
Ostéoporose ou douleurs ostéoarticulaires	1
Symptômes CV ou constitutionnels	1
Un score de -1 ou 0 : le risque de MS est minime (≤ 25 %) Un score de 1 ou 2 : le risque de MS est moyen (40-70 %) Un score de 3, 4 ou 5 : le risque de MS est haut (≥ 86 %)	

Tableau I : Score ECNM d'évaluation du risque d'avoir une MS chez un patient ayant une mastocytose cutanée.

Seuil (≥)	Spécificité	Sensibilité
-1	38,5 % IC95 % (57,7 % - 76,9 %)	87,7 % IC95 % (92,5 % - 96,6 %)
0	38,5 % IC95 % (57,7 % - 76,9)	87.7 % IC95 % (92,5 % - 96,6 %)
1	80,8 % IC95 % (92,3 % - 100 %)	77,4 % IC95 % (83,6 % - 89 %)
2	88,5 % IC95 % (96,2 % - 100 %)	71,9 % IC95 % (78,8 % - 84,9 %)
3	100 % IC95 % (100 % - 100 %)	65,8 % IC95 % (7,6 % - 79,5 %)
4	100 % IC95 % (100 % - 100 %)	37,7 % IC95 % (45,9 % - 54,1 %)
5	100 % IC95 % (100 % - 100 %)	8,2 % IC95 % (13,7 % - 19,2 %)
VPN pour le groupe faible risque (score < 1) : 50 % [IC95 % (35,2 % ; 64,8 %)] et la spécificité 38,5 % [IC95 % (57,7 % ; 76,9 %)] VPP pour le groupe haut risque (score > 2) : 100 % [IC95 % (97 % ; 100 %)] et la sensibilité entre 65,8 % [IC95 % (7,6 % ; 79,5 %)]		

Tableau II : Valeurs diagnostiques du score ECNM dans notre cohorte.

Seuil (≥)	Spécificité	Sensibilité
-1	23,1 % IC95 % (42,3 % - 61,5 %)	97,9 % IC95 % (99,3 % - 100 %)
0	23,1 % IC95 % (42,3 % - 61,5 %)	97,9 % IC95 % (99,3 % - 100 %)
1	46,2 % IC95 % (65,4 % - 84,6 %)	95,2 % IC95 % (97,9 % - 100 %)
2	69,2 % IC95 % (84,6 % - 96,2 %)	84,9 % IC95 % (89,7 % - 94,5 %)
3	100 % IC95 % [100 % - 100 %]	74 % IC95 % [80,8 % - 87 %]
4	100 % IC95 % [100 % - 100 %]	70,5 % IC95 % [77,4 % - 83,6 %]
5	100 % IC95 % [100 % - 100 %]	62,3 % IC95 % [69,9 % - 77,4 %]
VPN pour le groupe faible risque (score < 1) : 85 % [IC95 % (62,1 % ; 96,8 %)] et la spécificité 23,1 % [IC95 % (42,3 % ; 61,5 %)]. VPP pour le groupe haut risque (score > 2) : 100 % [IC95 % (97,5 % ; 100 %)] et la sensibilité à 74 % [IC95 % (80,8 % ; 87 %)].		

Tableau III : Valeurs diagnostiques si score ECNM modifié dans notre cohorte.

à la MS (données en cours de publication). Cependant, le renouvèlement du bilan à la recherche de la MS (trois patients) confirme sa présence chez tous les patients identifiés dans ce cas de figure. Il faut préciser que le terme de mastocytose, avec un ou deux critères de clonalité et sans lésions cutanées, est connu comme l'accumulation mastocytaire médullaire de signification clinique avec symptômes d'activation mastocytaire ou du syndrome d'activation mastocytaire clonale.

Concernant la MS uniquement médullaire, sa fréquence est de 17 % parmi les cas de MS confirmée [3]. Il y a, plus fréquemment chez cette dernière population, des symptômes d'activation mastocytaire de type urticaire chronique spontanée et d'angiœdème mais également plus de chocs anaphylactiques idiopathiques ou allergiques au venin des hyménoptères. Pour les patients présentant une anaphylaxie – selon la nouvelle définition – il y a trois scores décrits dans la littérature récente : le score REMA (***tableau IV***) [5], le score REMA modifié (***tableau V***) [6] et le score NICAS (***tableau VI***) [7]. Tous les scores s'intéressent aux patients ayant au moins une anaphylaxie non allergique et le dernier score demandait en plus la présence de trois anaphylaxies non allergiques minimum sur une année. La bonne valeur prédictive positive de ce dernier score à 100 % (IC95 % : 54,1 ; 100) est sans doute expliquée par la bonne spécificité et valeur prédictive positive de la mutation *KIT* sanguine (100 % pour les deux paramètres). Nous savons aujourd'hui que cette recherche doit se faire soit par ASO-qPCR soit par dd-PCR. Les deux techniques ont une sensibilité similaire et bien supérieure à d'autres techniques de PCR ou de NGS pour la recherche de la mutation D816V [8]. Cependant, il faut préciser que ni l'ASO-qPCR, ni le dd-qPCR ne sont capables d'identifier d'autres mutations *KIT*, comme décrites plus haut. Dans ces derniers cas de figure, il faut faire appel à des techniques de NGS ou à l'analyse de la séquence codante entière du gène *KIT* à partir de

Item		Score
Sexe	Masculin	+1
	Féminin	-1
Taux de tryptase	<15	-1
	15-25	0
	> 25	+2
Symptômes cutanés	Présents	-2
	Absents	+1
Présyncope/Syncope	Présents	+3
	Absents	0
Score ≥ 2 : risque de pathologie mastocytaire clonale Sensibilité de 92 % [IC95 %, (85 % ; 100 %)] et VPP de 89 % [IC95 %, 80 % ; 97 %)] Spécificité de 81 % [IC95 %, 68 % ; 95 %)] et VPN de 87 % [IC95 %, (75 % ; 99 %)]		

Tableau IV : Score REMA de risque de MS chez un patient ayant au moins une anaphylaxie.

Item		Score
Sexe	Masculin	+1
	Féminin	-1
Taux de tryptase sérique	< 11,4 ng/mL	-1
	11,4 ng/mL-20 ng/mL	0
	>20 ng/mL	+2
Symptômes cutanés	Présents	-2
	Absents	+1
Présyncope/syncope	Présent	+3
	Absent	0
Si score ≥ 2 : risque important d'avoir une pathologie mastocytaire clonale Sensibilité 93 % [IC95 % (66,1 % ; 98,8 %)] et VPP à 93 % [IC95 % (66,1 % ; 98,8 %)], Spécificité 94 % [IC95 % (69,7 % ; 99 %)] et VPN à 94 % [IC95 % (69,7 % ; 99 %)]		

Tableau V : Score REMA_modifié chez un patient ayant au moins une anaphylaxie non-allergique.

Item		Score
Sexe	Masculin	+1
	Féminin	-1
Tryptase sérique	< 11,4 ng/mL	-1
	≥ 11,4 ng/mL	+1
Symptômes	Urticaire	+1
	Flush	-1
	Absence d'angiœdème	+1
	Syncope	+3
Allèle KIT D816V	Positive	+3
	Négative	-1
Si score ≥ 2 : risque important d'avoir une pathologie mastocytaire clonale Sensibilité à 75 % [IC95 % (34,9 % ; 96,8 %)] et VPP à 100 [IC95 % (54,1 % ; 100 %)] Spécificité à 100 % [IC95 % (92,6 % ; 100 %)] et VPN à 96 [IC95 % (86,3 % ; 99,5 %)]		

Tableau VI : Score NICAS de MS chez un patient ayant au moins trois crises anaphylaxie/an, sans allergie identifiée.

l'ARN extrait de la moelle osseuse, par technique de séquençage.

Concernant l'atteinte osseuse de la mastocytose uniquement médullaire, il n'y a pas de différence par rapport à la mastocytose systémique associée à une atteinte cutanée. Il faut noter que tous ces aspects sont abordés dans le premier PNDS dédié à la mastocytose non avancée chez l'adulte, qui a été publié sur internet le 27 juillet 2022.

Par ailleurs, les seules modifications dans la nouvelle classification WHO de 2022 de la mastocytose est la séparation de cette forme de MS de la MS indolente, où elle était incluse auparavant. Dans le cadre de la mastocytose cutanée, spécifier qu'il y a parfois un mastocytome isolé et parfois des mastocytomes multiples. Le ***tableau VII*** montre cette dernière classification de la mastocytose.

Du point de vue de la biologie moléculaire, 90 % des mastocytoses chez l'adulte sont porteuses de la mutation *KIT* D816V mais seuls 5 % des cas restent encore WT [9]. Cependant, d'autres mutations du *KIT* ont été décrites dans moins de 5 % des cas de MS comme le V560G, D815K, D816Y, insVI815-816, D816F, D816H, et D820G [10].

Concernant les critères diagnostiques de MS, l'expression du CD30 par les mastocytes médullaires a été ajoutée comme critère diagnostique de MS et le critère génétique a été un peu modifié, remplaçant le terme de "mutation D816V de *KIT*" par le terme "mutation ponctuelle activatrice de *KIT*" (***tableau VIII***).

La tryptase médullaire a été décrite comme un très bon critère diagnostique de MS [11, 12] et confirmée récemment dans une étude prospective multicentrique comme une valeur > 27 µg/L. Elle a de bonnes caractéristiques diagnostiques pour les patients avec atteinte cutanée associée comme pour le groupe sans lésions cutanées associées (aire sous la courbe de 0,919 (IC95 % : 0,863 ; 0,974)

Revues générales

Mastocytose systémique non avancée
Mastocytose cutanée (MC)
Mastocytose cutanée maculopapuleuse
Monomorphe
Polymorphe
Mastocytose cutanée diffuse
Mastocytome cutané
Mastocytome isolé
Mastocytome multilocalisé
Mastocytose systémique (MS)
Mastocytose systémique uniquement médullaire
Mastocytose systémique indolente (MSI)
Mastocytose systémique bordeline
Mastocytose systémique avancée
Mastocytose systémique agressive (MSA)
MS associée à une néoplasie hématologique
Leucémie à mastocyte (LMC)
Mastocytome extracutanée

Tableau VII : Classification de la mastocytose 2022 adaptée.

Critère diagnostique	Anomalie biologique
Critère majeur	Présence d'infiltrats denses multifocaux d'au moins 15 mastocytes agrégés dans une biopsie de moelle osseuse et/ou dans d'autres tissus extra-cutanés
Critères mineurs	1. Sur frottis médullaire ou BOM plus de 25 % des mastocytes de l'infiltrat sont fusiformes ou de morphologie atypique, avec un noyau bi- ou multi-lobé
	2. Expression anormale de CD2, de CD25 et/ou de **CD30** par les mastocytes de la moelle osseuse ou d'autres organes extra-cutanés
	3. Présence d'une **mutation ponctuelle activatrice** du gène *KIT*
	4. Taux de tryptase sérique > 20 ng/mL (non applicable si autre hémopathie myéloïde associée) et à moduler si présence d'une alpha-tryptasémie héréditaire)

Tableau VIII : Critères diagnostiques de MS selon l'OMS 2022.

et respectivement de 0,940 (IC95 % : 0,848 ; 1). Ce dernier critère diagnostique a une meilleure sensibilité que le critère majeur qui est de 83 % [13] ou du taux de la tryptase sérique > 20 µg/L, qui est un critère diagnostique mineur de mastocytose systémique.

Il est intéressant de discuter de ce critère mineur de MS qui n'a ni une bonne sensibilité (25 % des cas de MS avec des lésions cutanées ont un taux de tryptase sérique < 20 µg/L [14]) ni une bonne spécificité, surtout depuis la description d'une nouvelle entité en 2020 dans les pathologies mastocytaire, l'alpha-hyper-tryptasèmie. La fréquence de cette dernière entité est de 5,6 % [15] dans la population saine, sans maladie sous-jacente, mais de 17 % chez les patients atteints de MS [16].

Concernant le pronostic de la mastocytose, des avancées sont notées ces dernières années. Les données du CRMR suggèrent qu'une mastocytose cutanée isolée n'évolue généralement pas vers une MS (suivi moyen 10 ans, données non publiées).

Le pronostic vital des patients atteints de MCI est meilleur que celui des patients atteints de MSI [17].

Les mastocytoses avec un ou deux critères de clonalité, auront probablement une évolution similaire à la MSI, mais les études à venir permettront de le confirmer.

La forme systémique indolente évolue exceptionnellement vers une forme agressive. En effet, les dernières données de cohorte européenne montrent que 2,5 % des formes systémiques indolentes évoluent vers des formes avancées [18]. Il est possible que cette valeur soit surestimée car les formes avancées sont très probablement plus fréquemment reportées dans la base européenne que les formes indolentes. Par ailleurs, une autre étude a montré que les MSI avaient une espérance de vie comparable à celle de la population américaine appariée sur l'âge et le sexe [19].

Le score récent IPSM (*International prognostic scoring system for mastocytosis*), construit à partir de données cliniques et biologiques d'un registre européen de 1 681 patients, comporte une partie pour les formes indolentes et une autre pour les formes avancées [20]. Dans les formes indolentes, les éléments de mauvais pronostic de survie sont l'âge supérieur ou égal à 60 ans et une élévation des phosphatases alcalines à un taux supérieur ou égal à 100 UI/L [21].

De plus, une étude récente a montré que sur le plan moléculaire, la présence d'une mutation ASXL-1, de RUNX1 ou DNMT3A avec une fréquence allélique ≥ 30 % était associée à une diminution de la survie globale des patients avec MS indolente [21]. Néanmoins, la recherche de ces mutations n'est pas effectuée de façon systématique dans les MSI, sauf si anomalies hématologiques associées.

Hidradénite suppurée

Les patients sont confrontés à une errance diagnostique moyenne de

8,4 ans[1]

Plus vite vous dépistez, plus vite leur vie peut changer

L'hidradénite suppurée bénéficie de l'émergence d'options thérapeutiques porteuses d'espoir, dont des biothérapies.[2]

1. Loget J, *et al.* Errance médicale des patients atteints d'hidradénite suppurée : un problème majeur et persistant. Étude « R-ENS Verneuil ». Ann Dermatol Venereol. 2018;145(5):331-8.
2. Sabat R, *et al.* Hidradenitis suppurativa. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):18.

En savoir plus sur Via Dermato

www.professionnels.novartis.fr/ViaDermato

NOVARTIS | Reimagining Medicine

292797 - Juillet 2023 - © Copyright Novartis Pharma SAS

Revues générales

Les patients atteints de MS uniquement médullaire ont la même évolution qu'une MSI.

Les patients atteints de MS type *smoldering* ou *bordeline* ont une atteinte fréquente de leur qualité de vie et un pronostic vital peu modifié [22].

Concernant la prise en charge des patients atteints de MS avancée, deux traitements sont disponibles en France :
– la **midostaurine** qui a l'AMM européenne depuis septembre 2017 et est disponible en France à la prescription depuis novembre 2020 ;
– l'**avapritinib** qui a l'AMM européenne depuis mars 2022 et qui est disponible en France *via* l'accès précoce post-AMM depuis sept 2022.

Pour les MS avancées et sans mutation *KIT* D816V identifiée, l'utilisation de l'imatinib pourrait être proposée ; ce traitement était approuvé par FDA en 2006.

Deux autres thérapies, qui sont des inhibiteurs de tyrosine kinase spécifique de la mutation D816V, sont en cours de développement dans cette même indication, le bezuclastinib et l'elenestinib.

Concernant la prise en charge des patients atteints de MS indolente, aucune thérapie n'a encore l'AMM.

Cependant, trois inhibiteurs de tyrosine kinase sont à l'étude en France : le masitinib, l'avapritinib et l'elenestinib. Le bezuclastinib sera bientôt à l'étude, également pour la MS indolente.

Il sera intéressant d'identifier laquelle de ces quatre thérapies améliorera au mieux la densité osseuse et diminuera le risque de fracture parmi les patients ayant une MS, en attendant l'utilisation d'interféron alpha et de pamidronate IV ou peut être de denosumab (nous sommes en attente des résultats du PHRC concernant l'utilisation de denosumab en sous-cutané pour cette catégorie de patients atteints de MS).

POINTS **FORTS**

- Le CD30 exprimé par les mastocytes d'organe extra-cutané a été ajouté comme critère diagnostique mineur de MS.
- La MS uniquement médullaire vient d'être séparée de la MS indolente comme entité à part.
- Le score ECNM modifié est meilleur que le score ECNM pour identifier les patients avec risque de MS devant un patient avec lésions cutanées de mastocytose.
- Le score REMA modifié et le score NICAS, semble être les meilleurs scores pour identifier les patients avec risque de MS devant un patient avec anaphylaxie sans allergie identifiée.
- Quatre ITKs sont en développement dans la mastocytose systémique indolente qui bientôt ne sera plus une maladie orpheline.

Un autre aspect, sur lequel les inhibiteurs de tyrosine kinase à l'étude devraient nous répondre, concerne la thérapie qui sera capable de contrôler les anaphylaxies sévères présentes chez 20-56 % des patients atteints de MS [3, 23]. En attendant ces résultats, nous pouvons utiliser l'omalizumab, un traitement montrant un bon contrôle de l'anaphylaxie sévère idiopathique ou allergique aux hyménoptères [24, 25]. L'omalizumab est également une thérapie qui permet l'amélioration de la désensibilisation au venin d'hyménoptères dans les rares cas avec mauvaise tolérance [24, 26].

Il y a un autre aspect de la mastocytose auquel ces quatre thérapies devraient répondre : le cas des patients allergiques aux hyménoptères qui nécessitent aujourd'hui une désensibilisation à vie [27], bien que la désensibilisation dans la population générale ne soit que de 5 ans [27]. Y en a-t-il une parmi ces quatre nouvelles thérapies qui permettra de diminuer la durée de désensibilisation au venin des hyménoptères chez les patients atteints de mastocytose ?

Évidemment, l'autre indication que ces thérapies en cours de développement dans la MS indolente devraient donner est le nom de la thérapie qui permettra de faire disparaître la mutation *KIT* D816V, qui pourrait être la signature de la guérison de la MS ? Ce qui peut sembler un rêve aujourd'hui deviendra peut-être une réalité d'ici 5 à 10 ans.

Il ne faut pas oublier qu'aujourd'hui ces thérapies se développent pour la MS avec des handicaps plus ou moins importants selon la molécule. Il reste donc des patients atteints de MS, d'autres avec mastocytose et un ou deux critères de clonalité avec peu d'handicap. Certains patients avec une MC isolée, avec ou sans handicap important, ne pourraient être traités par aucun de ces quatre inhibiteurs de tyrosine kinase. Dans ce cas, le développement d'une autre thérapie comme l'hydroxychloroquine OU un programme d'éducation thérapeutique comme PAPAM, actuellement à l'étude sur le centre de Toulouse, pourraient être d'autres alternatives à la prise en charge de ces patients. À noter également que, grâce à l'aide financière apportée par la filière MARIH, ce programme pourrait bientôt être mis en ligne.

En conclusion, bien qu'il s'agisse d'une pathologie rare, des avancées notables sont identifiées en 2022 pour la prise en charge des ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fradet M, Negretto M, Tournier E *et al.* Frequency of isolated cutaneous involvement in adult mastocytosis: a cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:1713-1718.
2. PNDS Mastocytoses systémique non-avancée chez l'adulte : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3353127/fr/mastocytoses-non-avancees-chez-l-adulte.
3. Severino-Freire M, Damaj Gl, Jendoubi F *et al.* Isolated bone marrow mastocytosis may be associated with reduced overall survival. *Annals of Hematology and Oncology*, 2021;8:1-3.
4. Fuchs D, Kilbertus A, Kofler K *et al.* Scoring the risk of having systemic mastocytosis in adult patients with mastocytosis in the skin. *J Allergy and Clin Immunol Pract*, 2021;9:1705-1712.
5. Alvarez-Twose I, Gonzalez-De-Olano D, Sanchez-Muñoz L *et al.* Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012;157:275-280.
6. Gulen T, Hagglund H, Sander B *et al.* The presence of mast cell clonality in patients with unexplained anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*, 2014;44:1179-1187.
7. Carter MC, Desai A, Komarow *et al.* A distinct biomolecular profile identifies monoclonal mast cell disorders in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;141:180-8.e3.
8. Greiner G, Gurbisz M, Ratzinger F *et al.* Digital PCR: a sensitive and precise method for *KIT* D816V quantification in mastocytosis. *Clin Chem*, 2018;64:547-555.
9. Arock M, Hoermann G, Sotlar K *et al.* Clinical impact and proposed application of molecular markers, genetic variants, and cytogenetic analysis in mast cell neoplasms: Status 2022. *J Allergy Clin Immunol*, 2022;149:1855-1865.
10. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*, 2021;96:508-525.
11. Proelss J, Wenzel J, Ku Y *et al.* Tryptase detection in bone-marrow blood: a new diagnostic tool in systemic mastocytosis. *J Am Acad Dermatol*, 2007;56:453-457.
12. Bulai Livideanu C, Apoil PA, Lepage B *et al.* Bone marrow tryptase as a possible diagnostic criterion for adult systemic Mastocytosis. *Clinical & Experimental Allergy*, 2015;46,133-141.
13. Butterfield JL, Ly CY. Bone marrow biopsies for the diagnosis of systemic mastocytosis is one biopsy sufficient? *Am J Clin Pathol*, 2004;121:264-267.
14. Jendoubi F, Shourick J, Negretto M *et al.* Cutaneous mastocytosis in adults with a serum tryptase level < 20 ng mL: why we should investigate further. *BJD*, 2021; 185:430-465.
15. Lyons JJ, Chovanec J, O'connell MP *et al.* Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α-tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol*, 2021;147:622-632.
16. Nedoszytko B, Arock M, Lyons JJ *et al.* Clinical Impact of Inherited and Acquired Genetic Variants in Mastocytosis. *Int J Mol Sci*, 2021;22:411.
17. Sperr WR, Valent P. Diagnosis, progression patterns and prognostication in mastocytosis. *Expert Rev Hematol*, 2012;5:261-274.
18. Sperr WR. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*, 2019;6:e638-e649.
19. Lim K-H, Tefferi A, Lasho LT *et al.* Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*, 2009;113:5727-5736.
20. Aberer E, Sperr R W, Bretter Klieber A *et al.* Clinical impact of skin lesions in mastocytosis: a multicenter study of the european competence network on mastocytosis. *J Invest Dermatol*, 2021; 141:1719-1727.
21. Muñoz-González JI, Álvarez-Twose I, Jara-Acevedo M *et al.* Frequency and prognostic impact of *KIT* and other genetic variants in indolent systemic mastocytosis. *Blood*, 2019;1:134:456-468.
22. Barete S. A useful add-on international prognostic score for mastocytosis? *Lancet Haematol*, 2019;6:e604-e605.
23. Gülen T, Hägglund B, Dahlen G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J intern Med*, 2016;279:211-228.
24. Jendoubi F, Gaudenzio N, Gallini A *et al.* Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: a systematic review. *Clin Exp Allergy*, 2020;50:654-661.
25. Lemal R, Fouquet G, Terriou L *et al.* Omalizumab therapy for mast cell-mediator symptoms in patients with ISM, CM, MMAS, and MCAS. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:2387-2395.
26. Gruzelle V, Ramassamy M, Bulai Lidiveanu C *et al.* Safety of ultra-rush protocols for hymenoptera venom immunotherapy in systemic mastocytosis. *Allergy*, 2018;73:2260-2263.
27. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G *et al.* EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*, 2018;73:744-764.

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

Revues générales

Allergènes nouveaux ou rares dans les produits cosmétiques

RÉSUMÉ : De nouveaux allergènes sont identifiés chaque année dans les produits cosmétiques, dont certains deviendront potentiellement émergents. Les tests avec les produits personnels des patients puis leur déclinaison d'ingrédients sont indispensables pour pouvoir les identifier.

E. AMSLER
Service de Dermatologie et Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Cet article est issu en partie de la présentation "Top 10 des allergènes rares, nouveaux ou sous-estimés en cosmétiques" faite au GERDA d'Anvers en septembre 2022. La sélection d'allergènes ne se veut, bien évidemment, pas exhaustive.

PEG-45/dodecyl glycol copolymer

Les copolymers sont de grosses molécules de poids moléculaire élevé, largement utilisés dans les cosmétiques afin de stabiliser les émulsions et d'augmenter la viscosité [1]. La grande taille de ces molécules les rend peu sensibilisantes, néanmoins une revue de la littérature publiée en 2006 listait les cas d'allergie rapportés aux copolymers [1]. Depuis des cas cliniques isolés ou de petites séries d'eczémas allergiques à différents copolymers ont été publiés de façon sporadique.

PEG-45/dodecyl glycol copolymer, est utilisé dans les cosmétiques comme stabilisateur d'émulsion. Un premier cas d'eczéma allergique de contact à un stick à lèvres avec positivité également du bis-diglyceryl polyacyladipate a été récemment publié [2]. Un cas récemment publié [3] concernait ce même allergène dans une crème mains avec co-sensibilisation ou allergie croisée au PEG-22/dodecyl glycol copolymer contenu dans une crème cicatrisante de la même gamme et responsable d'un eczéma aigu du dos du pied et eczéma œdémateux manuporté du visage (***fig. 1 et 2***).

Fig. 1 : Eczéma aigu du dos du pied.

Fig. 2 : EAC manuporté.

NOUVEAU

CIBINQO®

abrocitinib

50mg | 100mg | 200mg

BEAT THE DRAGON *

*Dompter le dragon, quand la DA modérée à sévère s'éveille ou s'inflamme

Nouvel inhibiteur de JAK1 par voie orale [1]

- Efficacité démontrée [1]
- Flexibilité avec 3 dosages disponibles [1]

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

Place dans la stratégie thérapeutique :

Cibinqo 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib) est un traitement systémique de 2ème ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
Avant de prescrire, consulter la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Conditions de prescription et délivrance :
Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en allergologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Remboursé par la Sécurité sociale à 65%. Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Agréé aux collectivités.[2]

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

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

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

1. RCP Cibinqo en vigueur
2. Avis de CT Cibinqo du 9 mars 2022

Pfizer Inflammation & Immunologie

Visa n°22/12/665545656/PM/014 - PP-CIB-FRA-0076 - Décembre 2022 Pfizer, société par actions simplifiée au capital de 47 570 €.
Siège social : 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris. 433 623 550 RCS Paris. Locataire-gérant de Pfizer Holding France. TVA Intra : 73 433 623 550.

Revues générales

Dérivés de la vitamine C : 3-glyceryl ascorbate et le 3-O-Ethyl-l-ascorbic acid

La vitamine C (acide ascorbique) et ses dérivés sont présents dans différents cosmétiques pour leurs propriétés antioxydantes mais n'ont que rarement fait l'objet de cas d'allergie de contact. Des dérivés de vitamine C plus stables et avec meilleure pénétration du *stratum corneum* ont été développés comme le 3-glyceryl ascorbate ou le **3-O-Ethyl-l-ascorbic acid** [4]. Un premier cas d'eczéma œdémateux à une lotion éclaircissante contenant 3-glyceryl ascorbate vient d'être publié au Japon [4]. Le 3-O-Ethyl-l-ascorbic acid a, quant à lui, fait l'objet de la publication de plusieurs cas d'eczéma allergique de contact, depuis 2014, dans des produits éclaircissants notamment [5, 6].

Alkylamides d'acides aminés (AAAA)

Les alkylamides d'acides aminés sont constitués d'acides aminés acylés avec des acides ou des chlorures d'acide. Plus de cent différents AAAA sont utilisés dans les cosmétiques. Ce sont des ingrédients polyfonctionnels, utilisés comme agents de conditionnement de la peau et des cheveux et comme agents nettoyants [7]. Plusieurs AAAA ont fait l'objet de publication de cas isolés d'EAC ces dernières années.

Deux cas d'eczéma allergique de contact à **l'oléoyl tyrosine** contenu dans un écran solaire pour le premier cas (***fig. 3 et 4***) et dans un après-solaire pour l'autre cas ont été publiés [8, 9]. Cet ingrédient aurait, en plus des propriétés habituelles des AAAA, un effet activateur de bronzage.

Deux cas d'eczéma allergique de contact au **capryloyl glycine** ont été publiés, dont le premier dans une lotion corporelle [10].

Isopropyl lauroyl sarcosinate est utilisé pour améliorer la solubilité, l'efficacité et la photostabilité des filtres ultraviolets. De rares cas d'eczéma allergique de contact à **isopropyl lauroyl sarcosinate** ont été rapportés [11].

Fig. 3 : EAC oleoyl tyrosine (avec la permission du Dr A Badaoui).

Fig. 4 : Test positif oleoyl tyrosine avec la permission du Dr A Badaoui.

Enfin, un tout premier cas d'allergie au **sodium stearoyl glutamate** contenu dans un lait corporel et un après-solaire vient d'être publié [12].

Bakuchiol

Le bakuchiol est un produit phytochimique extrait des graines de *Psoralea corylifolia*, légumineuse utilisée en médecine traditionnelle chinoise et ayurvédique. Cet ingrédient aurait des propriétés séborégulatrice, anti-acné ainsi qu'anti-âge et est présenté comme l'alternative "naturelle" au rétinol. Deux cas d'eczéma allergique de contact au bakuchiol contenu dans une crème exfoliatrice et une crème anti-âge contour des yeux ont été publiés [13].

Resvératrol

Le resvératrol un polyphénol naturel, présent dans différents fruits et plantes, comme le raisin. Il est utilisé comme agent éclaircissant et anti-âge dans les cosmétiques. Quelques cas d'eczéma au resvératrol ont été publiés depuis 2020 [14].

Magnolia officinalis bark extract

Magnolia officinalis bark extract est extrait de l'écorce de *Magnolia officinalis*, arbre originaire de Chine appartenant à la famille des magnoliacées et utilisé en médecine traditionnelle chinoise depuis des siècles. *Magnolia officinalis bark extract* est utilisé dans des cosmétiques anti-âge pour ses propriétés "volumatrices". Quelques cas d'EAC à *Magnolia officinalis bark extract* ont été publiés depuis 2015 [15].

L'huile de tamanu

L'huile de tamanu est une huile végétale obtenue par pression à froid des fruits et graines du *Calophyllum Inophyllum*, arbre tropical que l'on trouve sur les rivages de l'océan Indien et Pacifique. Cette huile est aussi utilisée en médecine traditionnelle pour ses propriétés anti-inflammatoire, antimicrobienne, cytoprotective et cicatrisante. Quatre cas d'EAC ont été publiés avec cette huile depuis le premier en 2004 [16] (***fig. 5 et 6***).

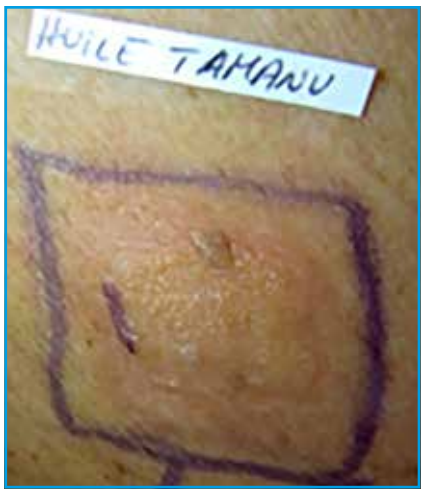


Fig. 5 : Patch test positif huile de Tamanu (Photo Pr A. Barbaud).

Fig. 6 : EAC huile de tamanu.

Phényléthyl résorcinol

Phényléthyl résorcinol est un composé synthétique partiellement dérivé de composants naturels de l'écorce du pin silvestre. C'est un puissant inhibiteur de l'activité de la tyrosine kinase inhibant la synthèse de la mélanine. Le premier cas d'eczéma allergique de contact a été rapporté en 2013 au Japon avec une lotion éclaircissante et depuis, quelques cas ont été publiés avec des écrans solaires antitaches [17]. Un autre dérivé de résorcinol, 4-n-butylrésorcinol ou rucinol a été rapporté, responsable d'un premier cas d'eczéma allergique de contact à une crème visage éclaircissante [18].

L'étain

L'allergie aux dentifrices est rare, elle se manifeste le plus souvent sous forme de chéilite. Les arômes sont les allergènes classiquement rapportés dans la littérature. Le fluorure d'étain est présent dans les dentifrices pour ses propriétés bactériostatiques et bactéricides, il aiderait à la prévention de la formation de la plaque dentaire et des gingivites. Quelques chéilites allergiques à l'étain ont été publiées [19, 20].

Conclusion

De nouveaux allergènes de contact sont identifiés chaque année, certains resteront des allergènes rares et d'autres potentiellement émergents. Les tests avec les produits personnels des patients sont indispensables, en plus des batteries d'allergènes commerciaux pour identifier ces nouveaux allergènes dans les produits cosmétiques des patients. La collaboration avec les industriels en testant les ingrédients des produits, permet tout à la fois d'identifier les allergènes nouveaux et/ou émergents, de guider les patients dans les évictions à réaliser et d'orienter les reformulations des produits, si nécessaires.

POINTS FORTS

- Face à une suspicion d'eczéma allergique de contact, il est indispensable de tester, en plus des batteries d'allergènes commercialisés, les produits personnels des patients.
- Le test d'application répété ou ROAT est un test intéressant en complément des patchs, voire en première intention, pour tester les produits personnels des patients.
- Seuls les tests avec les ingrédients fournis par le fabricant vont permettre d'identifier les nouveaux allergènes potentiellement émergents.

BIBLIOGRAPHIE

1. Quartier S, Garmyn M, Becart S *et al.* Allergic contact dermatitis to copolymers in cosmetics--case report and review of the literature. *Contact Dermatitis*, 2006;5: 257-267.
2. Clark E, Samaran Q, Dereure O *et al.* PEG-45/dodecyl glycol co-polymer and bis-diglyceryl polyacyladipate-2: two culprits responsible of an allergic contact dermatitis to a lip balm. *Contact Dermatitis*, 2021;8:117-119.
3. Brehon A, Soria A, Barbaud A *et al.* Allergic contact dermatitis caused by PEG-22 and PEG-45 dodecyl glycol copolymers in two skin-repairing creams. Contact Dermatitis. 2023 Jun 26. doi: 10.1111/cod.14369
4. Kawakami Y, Umayahara T, Hirai Y *et al.* A case of allergic contact dermatitis due to 3-glyceryl ascorbate in a skin-lightening lotion. *Contact Dermatitis*, 2021.
5. Mamodaly M, Dereure O, Raison-Peyron N. A new case of allergic contact dermatitis caused by 3-o-ethyl ascorbic acid in facial antiageing cosmetics. *Contact Dermatitis*, 2019;81:315-316.
6. Romita P, Foti C, Barlusconi C *et al.* Allergic contact dermatitis to 3-O-ethyl-L-ascorbic acid: an underrated allergen in cosmetics? *Contact Dermatitis*, 2020;83:63-64.
7. Burnett CL, Heldreth B, Bergfeld WF *et al.* Safety assessment of amino acid alkyl amides as used in cosmetics. *Int J Toxicol*, 2017;36:17S-56S.
8. De Fré C, Dendooven E, Aerts O. Oleoyl tyrosine: an emerging allergen in tan-enhancing sunscreens and cosmetics. *Contact Dermatitis*, 2022;87:110-112.
9. Badaoui A, Vergez M, Soria A. Allergic contact dermatitis from oleoyl tyrosine in a sunscreen. *Contact Dermatitis*, 2021.
10. Mangodt EA, Dendooven E, De Fré C *et al.* Capryloyl glycine: a polyfunctional cosmetic ingredient and potential skin sensitizer. *Contact Dermatitis*, 2019;80:400-402.

Revues générales

11. Badaoui A, Soria A. Allergic contact dermatitis to isopropyl lauroyl sarcosinate. *Contact Dermatitis*, 2021;85:119-120.
12. Pralong P, Dendooven E, Aerts O. Sodium stearoyl glutamate: Another amino acid alkyl amide sensitizer in cosmetics. *Contact Dermatitis*, 2022;87:453-454.
13. Raison-Peyron N, Dereure O. A new case of contact dermatitis to bakuchiol in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis*, 2020;82:61-62.
14. Degraeuwe A, Jacobs MC, Herman A. Allergic contact dermatitis caused by resveratrol in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis*, 2020;82:412-413.
15. Raison-Peyron N, Césaire A, Du-Thanh A *et al.* Allergic contact dermatitis caused by Magnolia officinalis bark extract in a facial anti-ageing cream. *Contact Dermatitis*, 2015;72:416-417.
16. Amsler E, Soria A, Barbaud A. Two cases of allergic contact dermatitis to Tamanu oil. *Contact Dermatitis*, 2022;87:99-100.
17. Mairlot M, Aerts O, Dendooven E *et al.* Three additional cases of facial allergic contact dermatitis from the powerful pigment-lightening agent phenylethyl resorcinol. *Contact Dermatitis*, 2021.
18. Lapeere H, De Keyser E. Allergic contact dermatitis caused by 4-n-butylresorcinol present in a night cream for skin hyperpigmentation. *Contact Dermatitis*, 2020;83:134-135.
19. Van Amerongen CCA, De Groot A, Volkering RJ *et al.* Cheilitis caused by contact allergy to toothpaste containing stannous (tin) – two cases. *Contact Dermatitis*, 2020;83:126-121.
20. Toma N, Horst N, Dandelooy J *et al.* Contact allergy caused by stannous fluoride in toothpaste. *Contact Dermatitis*, 2018;78:304-306.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêt suivant : salariée Productlife group.

Symposium

Jeudi 19 octobre 2023 – 12 h 45 – 14 h 00

Salle Dragonnier 3

Acné, du dermatologue au patient : vers de nouvelles prises en charge

Modérateur : Pr Khaled EZZEDINE (Créteil)

- Le microbiote, où en sommes-nous aujourd'hui dans les dermatoses inflammatoires : de l'acné à la dermatite atopique ?
  Pr Khaled EZZEDINE (Créteil)
- L'impact des réseaux sociaux dans vos consultations, en particulier dans l'acné
  Pr Tu Anh DUONG (Boulogne-Billancourt)
- Le Green Impact Index : nouvel outil de cotation des produits cosmétiques
  Séverine FURNEMONT (Lavaur)

Avec le soutien de A-DERMA

Revues générales

Le prurigo nodulaire chronique en 2023

RÉSUMÉ : Le prurigo nodulaire chronique (PNC) est une maladie inflammatoire de la peau liée à une dérégulation neuro-immunologique dans laquelle le cycle prurit-grattage pourrait jouer un rôle dans la chronicité de la maladie. Le PNC peut être associé à des maladies atopiques et partage avec celles-ci une hyperactivité de l'immunité Th2 avec un rôle clé des cytokines IL13 et IL31. Le PNC est considéré comme idiopathique après avoir exclu d'autres dermatoses prurigineuses et les causes de prurit *sine materia* qui donnent des papulo-nodules de prurigo.

Les traitements de première ligne sont les dermocorticoïdes forts et parfois le tacrolimus topique (hors AMM). Le dupilumab est le 1er médicament systémique qui a eu l'AMM et le remboursement pour "le traitement du prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique", avec une efficacité sur le score de prurit chez 60 % des patients à 24 semaines. D'autres molécules ciblant la voie Th2 (IL13, IL31, oncostatine M, anti-JAK) et les voies neurologiques du prurit (NK1-R, récepteurs aux opiacés) sont en cours de développement.

J.D. BOUAZIZ
Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Le prurigo est un terme clinique générique pour décrire des papules et/ou des nodules parfois excoriés, parfois kératosiques ou croûteux, couleur peau normale, érythémateux/rosés ou pigmentés associés à un prurit intense. Il existe la maladie "Prurigo" (lésions prurigineuses évoluant depuis plus de 6 semaines) appelé PNC, individualisée comme telle par un groupe d'experts de l'EADV [1], qui est une maladie inflammatoire multifactorielle de physiopathologie neuro-immune comme de nombreuses maladies inflammatoires de la peau (psoriasis, dermatite atopique) et des lésions de prurigo dites "secondaires" à des dermatoses chroniques (psoriasis, lichen, mycosis fungoïde, pemphigoïde bulleuse) ou à des causes de prurit *sine materia* (insuffisance rénale chronique, infection VIH, lymphomes systémiques, syndromes myélorolofératifs, néoplasies solides).

Le PNC qu'on pourrait appeler PNC "idiopathique" est souvent isolé mais parfois associé à la dermatite atopique (avec des formes de passage) ou à d'autres maladies atopiques (asthme, conjonctivite, rhinite) dont il partage des mécanismes physiopathologiques communs. La distinction nosologique entre prurigo non atopique (ancien prurigo dit de "Hyde") et atopique (ancien prurigo dit de "Besnier") n'a plus lieu d'être car ces deux maladies partagent un tronc physiopathologique commun [2] avec implication de la voie Th2 et des réponses aux biothérapies anti Th2 (dupilumab = anti R IL4/IlL3 et nemolizumab = anti R-IL31) similaires.

En fonction de leur aspect clinique, les lésions de PNC sont parfois classées en PNC papuleux, nodulaires (***fig. 1***), en plaques, ombiliquées ou linéaires, mais ces formes sont souvent chevauchantes [3]. Chez certains patients, le prurit sur peau saine pourrait précéder les lésions de prurigo ; chez d'autres, le prurit commence de manière très localisée par une petite papule érythémateuse

Revues générales

Fig. 1 : Lésions de PNC.

qui, avec le temps et le grattage, évolue vers une lésion papulo-nodulaire de prurigo. L'intensité du prurit est plus importante sur les lésions cliniques de prurigo que sur la peau cliniquement saine [4].

L'épidémiologie du prurigo est encore mal connue avec peu d'études publiées sur le sujet. Sa prévalence pourrait être d'environ 0,1 % avec une légère prédominance chez les femmes et les patients afro-américains et un âge moyen de survenue entre 40 et 60 ans. Ces études ayant été faites alors que la physiopathologie du prurigo et les traitements étaient peu efficaces, il est possible que cette prévalence soit sous-évaluée (patients sortis du circuit de prise en charge médicale).

Le PNC représente un lourd fardeau pour les patients, incluant dépression, anxiété, colère, dégoût, honte et sensation d'incurabilité, source de désinsertion socioprofessionnelle et affective et un gros impact médico-économique (arrêts de travail, consultations médicales fréquentes chez le médecin généraliste, le dermatologue, les urgences, les psychiatres/psychologues et hospitalisations).

Physiopathologie

Le PNC est une dermatose chronique inflammatoire neuro-immune déclenchée par des facteurs pruritogènes exogènes (ex : allergènes, stress, grattage) et endogènes (dysrégulation polygénique de la réponse inflammatoire et neurogène incluant les kératinocytes, les cellules immunitaires, les fibroblastes et les cellules nerveuses). Les éléments physiopathologiques importants semblent le lien avec les maladies atopiques, un possible cercle vicieux prurit-grattage et parfois le stress comme facteur déclenchant.

Les trois éléments primordiaux actuellement identifiés à l'origine des troubles de l'homéostasie cutanée dans le PNC sont (***fig. 2***) :

– une hyperactivation du système immunitaire en particulier des lymphocytes T de type Th2 incluant des alarmines kératinocytaires (IL33, TSLP), des cytokines de type Th2 (en particulier l'IL13 et l'IL31, la cytokine du prurit), les polynucléaires éosinophiles, basophiles et les mastocytes (histamine) ;

– une hyperactivation des fibres nerveuses de type C de la peau responsable du prurit avec implication du système nerveux central ;

– une augmentation de la fibrose avec production excessive de collagène, un possible rôle d'une population de fibroblastes sécrétoires-papillaires CXCL14-IL24 + et un probable rôle d'une interaction des fibroblastes avec les cellules nerveuses (interaction Neuromedin B et son récepteur) [5].

Les fibres sensitives du derme ont des récepteurs pour : les alarmines (TSLP-R, IL33-R), les cytokines de type Th2 (récepteur de l'IL4, de l'IL13 et récepteur de l'IL31 fait de deux sous-unités : l'IL31-R alpha et l'ostéopontine-R bêta) mais aussi des cytokines de type Th17 (IL17-R, IL22-R), des protéases produites par des allergènes (récepteur aux protéases activées de type 2 : PAR2), des opioïdes (récepteur mu et kappa), la substance P (récepteur de type neurokinine 1 : NK1R) et l'histamine (récepteurs à l'histamine de type 1 et 4 : H1R et H4R).

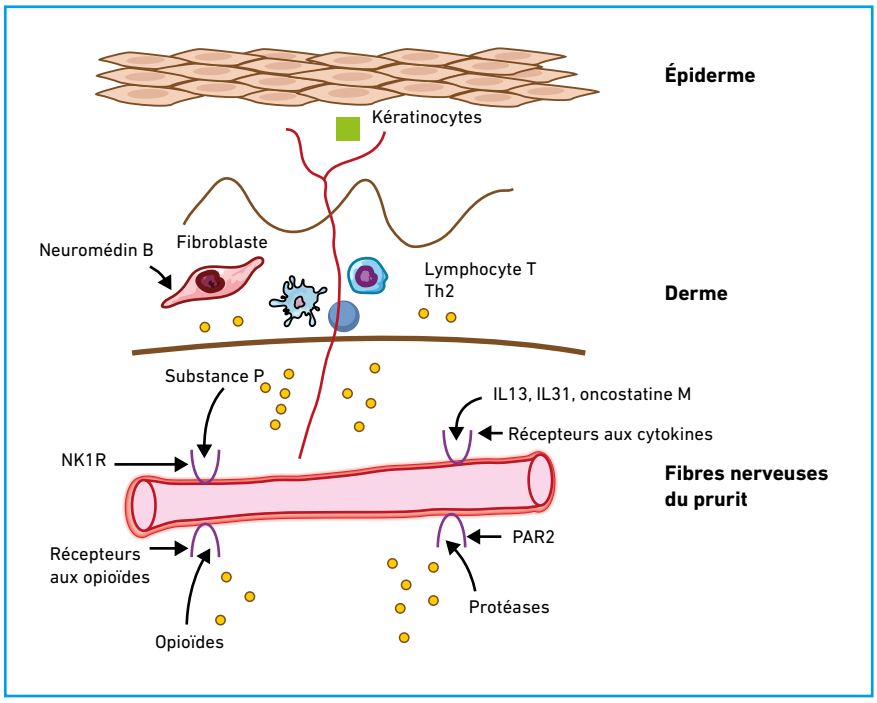


Fig. 2 : Éléments à l'origine des troubles de l'homéostasie cutanée dans le PNC.

Démarche diagnostique et évaluation de la sévérité

Avant d'arriver au diagnostic de PNC "idiopathique", une démarche anamnestique et clinique et quelques explorations complémentaire biologiques et parfois morphologiques sont nécessaires. En effet, il est possible que certaines dermatoses prurigineuses non PNC et de prurit *sine materia* donnent des lésions cliniques de prurigo. Il conviendra d'éliminer des causes de prurit sans lésion dermatologique élémentaire : gale, insuffisance rénale chronique, cholestase hépatique, lymphome systémique, néoplasie solide, infection VIH, drogues (méthamphétamine), ainsi que des dermatoses prurigineuses autres que le PNC : dermatite atopique (bien qu'il existe de vraies formes de transition d'une DA vers un PNC), autre eczéma, lichen plan, lymphome T cutané épidermotrope (mycosis fongoïde, syndrome de Sézary), pemphigoïde bulleuse (*prurigo pemphigoides*). Le PNC entraînant souvent un syndrome anxiodépressif réactionnel, il est difficile de connaître la part de prurigo dit psychogène qui est sûrement largement surévaluée.

Quelques examens biologiques simples peuvent être utiles tels qu'une NFS, un bilan hépatique, une créatinine, une sérologie VIH, hépatite B et C et un TDM TAP, s'il existe des doutes sur la possibilité d'un néoplasie ou d'un lymphome sous-jacent. Une biopsie cutanée est souvent préconisée sur une lésion récente de prurigo qui éliminera les diagnostics différentiels et montrera une hyperkératose parfois parakératosique, une fibrose dermique et un infiltrat inflammatoire polymorphe (lymphocytes, histiocytes, polynucléaires éosinophiles) modéré.

Une fois le diagnostic établi, la gravité du PNC pourra être classée en léger/modéré/sévère sur des échelles de prurit (EVA ou score NRS *numerating rating scale* du prurit, considéré comme sévère si > 7 sur une échelle de 10), sur le nombre de papulo-nodules de prurigo (modéré si > 20, sévère si > 100), sur un score d'évaluation globale par le médecin allant de 0 à 4 (score IGA, *Investigator's Global Assessment* ; 3 : modéré, 4 : sévère) et sur le retentissement sur la qualité de vie.

POINTS **FORTS**

- Le prurigo nodulaire chronique est une maladie inflammatoire d'origine neuro-immunologique avec un fardeau très important.
- Le dupilumab est le premier médicament ayant l'AMM dans le prurigo. Il est efficace sur le prurit avec une amélioration des scores de prurit qui apparaît dès la 3e semaine et qui augmente jusqu'à la 24e semaine.

Prise en charge thérapeutique

En 2023, l'AMM et l'avis favorable au remboursement du dupilumab ont changé l'algorithme de prise en charge thérapeutique du prurigo modéré à sévère résistant à un traitement local bien conduit. Dans l'attente du remboursement effectif de la spécialité dans cette indication et de sa publication au Journal officiel, le dupilumab est actuellement accessible dans le prurigo nodulaire dans le cadre d'un accès précoce. Les guidelines publiées en 2020 par l'IFSI (*International Forum on the Study of Itch*) [6] ne sont déjà plus à jour. Les autorités de santé en France ont considéré que le dupilumab apportait une amélioration du service médical rendu (ASMR III) dans la prise en charge du prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

La première nouveauté est de bien expliquer au patient que le PNC est une vraie maladie neuro-immunologique et que ce n'est pas une maladie psychogène. Les mesures hygiéno-diététiques incluent l'éviction du stress quand cela est possible, les émollients, la prise en charge d'un syndrome anxiodépressif réactionnel et parfois des antihistaminiques (non sédatifs le matin et sédatifs le soir, type hydroxyzine). Le traitement de 1re ligne doit comporter des dermocorticoïdes forts à très forts comme dans une poussée de dermatite atopique (1/2 tube équivaut à 15 g de bétaméthasone 0,5 % par jour par exemple) avec évaluation de la tolérance et de l'efficacité. En cas d'échec, un traitement par tacrolimus topique 2 fois/jour peut parfois être discuté (hors AMM). La place éventuelle des injections intralésionnelles de corticoïdes ou la cryothérapie à l'azote liquide sur des nodules de prurigo réfractaires reste à définir.

En cas d'échec d'un traitement local bien conduit, le dupilumab a eu l'AMM le 12 décembre 2022 et un avis favorable au remboursement en France par la Commission de la transparence du 22 mars 2023 à la dose de 600 mg sc dose initiale puis 300 mg sc toutes les 2 semaines. L'amélioration du prurit se fait dès la 3e-4e semaine, est franche au bout de 3 mois et augmente encore à 6 mois (dans les études de phase III, 60 % des patients avaient une amélioration d'au moins 4 points de leur score de prurit à la semaine 24) [7]. Le traitement a également une efficacité sur les papulo-nodules de prurigo. L'efficacité du dupilumab dans le PNC semble se maintenir au cours du temps et semble être suspensive. La tolérance du dupilumab est très bonne : les patients n'ont pas de kérato-conjonctivite paradoxale comme c'est le cas des patients DA traités par dupilumab.

Revues générales

La révolution thérapeutique du PNC est en cours et il semble important en 2023 de proposer aux patients des essais thérapeutiques qui ciblent les voies moléculaires du prurigo. Les traitements actuellement en phase avancée de développement ciblent la chaine alpha du récepteur à l'IL31 (nemolizumab, médicament très prometteur et très efficace sur le prurit), la chaine bêta du récepteur à l'IL31 : OSMRbéta (vixarelimab), l'agonisme du récepteur kappa aux opiacés (nalbuphine qui agit sur la composante neurogène du PNC) et l'antagonisme du récepteur NK1R à la substance P (serlopitant).

Les traitements systémiques anciennement utilisés hors AMM en France, qu'il s'agisse des immunomodulateurs/immunosuppresseurs comme les UV, le méthotrexate à dose anti-inflammatoire (10 à 20 mg/semaine), la ciclosporine, ou des traitements agissant sur la composante neuronale du prurit comme la prégabaline, la gabapentine, les antidépresseurs tricycliques peuvent être discutés au cas par cas en attendant l'émergence d'un arsenal thérapeutique plus large. Le rapport bénéfice/risque du thalidomide (hors AMM) semble discutable en 2023, étant donné l'émergence de nouveaux traitements.

Conclusion

La meilleure compréhension de la physiopathologie du PNC a fait émerger de nouveaux traitements prometteurs qui vont permettre d'améliorer le confort des patients et des dermatologues qui s'en occupent.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pereira Mp, Steinke S, Zeidler C *et al.* European academy of dermatology and venereology european prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1059-1065.
2. Calugareanu A, Specque F, Demouche S *et al.* transcriptomic landscape of prurigo nodularis lesional skin CD3+ T cells using single-celle RNA-SEQUENCING. *J Invest Dermatol*, 2023;S0022-202X.
3. Misery L. Chronic prurigo. *Br J Dermatol*, 2022;187:464-471.
4. Zeidler C, Pereira Mp, Dugas M *et al.* The burden in chronic prurigo: patients with chronic pruritus on non-lesional skin: a comparative, retrospective, explorative statistical analysis of 4 484 patients in a real-world cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35;738-743.
5. Alkon N, Assen FP, Arnoldner T *et al.* Single-cell RNA sequencing defines disease-specific differences between chronic nodular prurigo and atopic dermatitis. JACI, 2023: https://www.jacionline.org/article/S0091-6749%2823%2900607-3/fulltext.
6. Stander S, Pereira Mp, Berger T *et al.* IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch*, 2020;5:pe42.
7. Yosipovitch G, Mollanazar N, Stander S *et al.* Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med.* 2023. Epub May 04.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : médecin expert et investigateur dans des essais cliniques pour Sanofi (dupilumab) et Galderma (nemolizumab).

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 :

Revues générales

Actualités dans la nécrolyse épidermique

RÉSUMÉ : La nécrolyse épidermique est une toxidermie rare et grave caractérisée par un décollement diffus de la peau et des muqueuses. La phase aiguë est longue et grevée d'une mortalité importante, notamment en raison du risque infectieux.

En lien avec les progrès thérapeutiques, de nouveaux médicaments inducteurs apparaissent, notamment les anticancéreux, et particulièrement les inhibiteurs du checkpoint.

De plus, les progrès physiopathologiques ont permis de comprendre que la nécrolyse épidermique est une réaction de cytotoxicité causée par les lymphocytes T CD8+, amplifiée par l'interleukine 15 et l'interleukine 33. Elle est principalement médiée par la granulysine et l'annexine A1, et conduit à une nécroptose kératinocytaire diffuse.

Les soins de support restent la pierre angulaire de la prise en charge. Ils sont multidisciplinaires, complexes, et doivent être réalisés en centre expert. Ils comprennent notamment le retrait immédiat des médicaments suspects, un remplissage vasculaire, une prise en charge de la douleur, et des soins cutanés et ophtalmologiques adaptés.

À l'inverse, aucun traitement pharmacologique n'a prouvé son efficacité dans la nécrolyse épidermique. Des essais cliniques de grande taille devraient être conduits, ciblant notamment la réaction de cytotoxicité, la nécroptose et la cicatrisation. Néanmoins, ils sont rares, et le profil de tolérance des traitements est risqué et incertain en raison de la gravité de la pathologie.

T. BETTUZZI
Service Dermatologie, Hôpital Henri-Mondor, CRÉTEIL.

Introduction et histoire naturelle

La nécrolyse épidermique (NE), est une pathologie caractérisée par un décollement diffus et brutal de la peau et des muqueuses. Elle englobe le syndrome de Stevens Johnson, où la surface cutanée décollée est de moins de 10 %, la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), où la surface décollée est de plus de 30 % et les formes de chevauchement [1]. Il s'agit d'une entité rare, d'une incidence variant entre 1,2 et 6,5 cas par million/an [2, 3]. Elle est induite par les médicaments dans 85 % des cas. Elle est idiopathique ou secondaire à une connectivite dans les autres cas, notamment le lupus. La NE est la toxidermie au pronostic le plus sévère.

Après retrait du médicament inducteur ou traitement étiologique, le décollement cutanéo-muqueux se poursuit encore plusieurs jours jusqu'à l'arrêt. La cicatrisation débute ensuite au 10e jour et se complète sur 1 à 2 semaines. Ainsi, la guérison est spontanée, mais la phase d'état est longue, avec de nombreuses complications et séquelles possibles. La mortalité intra hospitalière est de 15 %, allant de 5 % pour le syndrome de Stevens Johnson à 30 % pour la nécrolyse épidermique toxique [4]. Elle est principalement causée par des infections nosocomiales, en raison de la défaillance cutanée aiguë qui entrave la protection naturelle contre les bactéries. La mortalité n'a que peu diminué ces dernières années. Néanmoins, les soins de support réalisés en centre expert émergent

Revues générales

comme une pierre angulaire de la prise en charge [4, 5]. De plus, des progrès dans la compréhension des mécanismes étiologiques, physiopathologiques et pronostiques des NE ont été faits récemment, ouvrant la voie à une meilleure prise en charge et à de nouvelles thérapeutiques.

Étiologie

D'un point de vue théorique, presque tous les médicaments sont susceptibles d'induire une NE. Néanmoins, le risque est différent suivant le médicament administré et il existe des médicaments plus à risque que d'autres. Depuis de nombreuses années, les principaux inducteurs de NE restent en fréquence l'allopurinol, les antiépileptiques, notamment la lamotrigine et la carbamazépine et les antibiotiques, notamment les sulfamides [6]. Néanmoins, en lien avec les progrès thérapeutiques actuels, des médicaments récemment commercialisés sont décrits comme nouveaux inducteurs de NE. C'est particulièrement le cas des anticancéreux, avec des inhibiteurs de tyrosine kinase, comme le vemurafenib, ainsi que les immunothérapies anticancéreuses, notamment le mogamulizumab ou les inhibiteurs du checkpoint [7]. Le spectre des NE induites par les inhibiteurs du checkpoint est particulier et mérite une digression. Tout d'abord, l'atteinte muqueuse semble moins importante que dans la NE classique [8]. Ensuite, suivant la clinique, on peut les classer en deux entités distinctes : soit une éruption lichénoïde induite avec décollement cutané, de gravité moindre ; soit une authentique NE, de gravité plus importante [8]. Cette entité constitue un argument fort pour un continuum physiopathologique entre les dermatoses lichénoïdes d'interface et les NE, à l'instar des lupus subaigus, à type de lupus-Lyell [9]. En effet, il s'agit de dermatoses lichénoïdes d'interface tellement diffuses qu'elles aboutissent à une nécrose épidermique. Par ailleurs, à noter qu'il n'est pas rapporté de NE induites par les biomédicaments, qui semblent donc très peu inducteurs.

Facteurs de risque

En lien avec la polymédication des patients, la présence de comorbidités et l'âge avancé sont des facteurs de risque cliniques de NE importants [10]. Ainsi, la NE s'observe souvent chez des patients âgés, comorbides, polymédiqués et parfois d'une grande fragilité. À l'inverse, chez l'enfant, la NE est moins fréquente et plus fréquemment de forme idiopathique [11, 12]. Une fois le médicament administré, les polymorphismes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou HLA) de classe I constituent le principal facteur de risque connu de NE. Ainsi l'HLA-B*58:01 est un facteur de risque de NE à l'allopurinol [13] et l'HLA B*15:02 un facteur de risque de NE à la carbamazépine [14]. À noter, la littérature est contradictoire quant à l'association de l'HLA B*31:01 avec la NE induite par la carbamazépine (moins avec le DRESS) [14]. Par ailleurs, bien que cela soit peu prouvé, un déficit en lymphocytes T-CD4+ régulateurs serait également un facteur de risque. Cela expliquerait le risque majoré de nécrolyse épidermique chez les patients VIH au stade SIDA, ou chez certains patients immunodéprimés.

Physiopathologie

1. Principales cellules effectrices

La nécrolyse épidermique est une réaction immunitaire adaptative à médiation principalement cellulaire, dirigée contre les kératinocytes. La principale cellule effectrice semble être le lymphocyte T CD8+ qui est la population leucocytaire majoritaire retrouvée dans les liquides de bulles [15, 16]. Il existe une amplification clonale massive de ces lymphocytes dans la peau, avec un TCR semblant reconnaître spécifiquement un médicament présenté par le système HLA de classe I [15]. Ces lymphocytes T CD8+ sont majoritairement de phénotype cytotoxique et expriment la granulysine et le CD38 [15]. De plus, le ratio des lymphocytes T CD4+/CD8+ est très déséquilibré dans les nécrolyses épidermiques en comparaison aux sujets sains ou aux exanthèmes maculopapuleux. En effet, la population T CD4+ est très faible en proportion à la population TCD8+ [15, 16]. Cela reflèterait un déficit en lymphocytes T régulateurs qui amplifierait la réaction de cytotoxicité. Il existe également une population CD14+ monocytaire moins importante quantitativement, mais indispensable au déclenchement de la NE [15, 17]. Ainsi, la déplétion en lymphocytes T CD8+ mais aussi en monocytes CD14+ empêchent la constitution d'une NE [17]. Des lymphocytes NK et NKT sont également présents, mais d'importance quantitative et effectrice moindre [15, 16].

2. Principaux médiateurs cytotoxiques et interleukines

L'interleukine 15 est une cytokine dont la concentration est très élevée chez les patients atteints de NE. Son taux sérique est même un marqueur pronostic indépendant dans la NE, et est associé à une sévérité et une mortalité plus importantes [18]. Il s'agit d'une cytokine activatrice des lymphocytes T-CD8+, qui induit chez ces derniers la sécrétion d'un médiateur cytotoxique, la granulysine [18]. Ainsi, ce dernier médiateur cytoxique, la granulysine de 15-kDa, joue un rôle prépondérant dans la réaction de cytotoxicité induisant la mort cellulaire kératinocytaire chez les patients atteints de NE [16]. En effet, la granulysine est très fortement exprimée dans le liquide de bulle, et à un niveau inférieur, dans le sang. Elle corrèle avec la sévérité de la NE et déclenche une mort cellulaire d'une manière dose dépendante, *in vitro* et *in vivo* dans un modèle murin. À l'inverse, la déplétion en granulysine est associée à une moindre mort cellulaire [16]. L'annexine A1, sécrétée par les monocytes CD14+ et par les cellules en état de mort cellulaire, est aussi un médiateur majeur dans la NE. Ainsi, sa déplétion empêche la mort cellulaire, *in vitro* et *in vivo* [17]. Cette

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

Place dans la stratégie thérapeutique : Adtralza® (tralokinumab) est un traitement systémique de 2ème ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. (2)

L'EFFICACITÉ EN ACTION

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. (1)

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

Remboursé par la Sécurité Sociale à 65 % et agréé aux collectivités.

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

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit et l'Avis de la Commission de la Transparence **sur la base de données publique des médicaments** en flashant ce QR Code. Ou directement sur le site internet : **https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr** Ces documents peuvent vous être remis sur simple demande auprès de notre délégué médical.

Adtralza®
(tralokinumab)

150 mg, solution injectable en seringue préremplie

LEO Pharma, RCS Versailles n°572 208 122 - SAS au capital de 9.000.000€

MAT-66756 - 06/2023 - 22/01/62444268/PM/003 - ©LEO Pharma 2023
Toutes les marques LEO Pharma mentionnées appartiennent au groupe LEO Pharma.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Adtralza®.
2. Avis de la commission de la transparence du 27/10/2021.

Scannez le QR Code pour obtenir des informations sur LEO Pharma ou rendez-vous sur : www.leo-pharma.fr.

Information disponibilité produit : Tél. 01 81 79 40 78

L E O

Revues générales

réaction de cytotoxicité est amplifiée par la production de médiateurs solubles locaux. L'interleukine 33, une alarmine de la famille de l'interleukine 1, pourrait être l'un de ces principaux médiateurs. En effet, l'interleukine 33 active les lymphocytes T-CD8+, et amplifie particulièrement leur expansion clonale [19]. Il s'agit d'une cytokine particulièrement élevée dans la nécrolyse épidermique, relarguée par les kératinocytes nécrotiques [20].

3. Mécanisme de mort kératinocytaire

La conséquence de l'activation et l'amplification des cellules effectrices et de la cytotoxicité est une mort kératinocytaire diffuse, sur toute la hauteur de l'épiderme. Deux mécanismes principaux de mort cellulaire programmée existent : l'apoptose et la nécroptose (ou nécrose) [21]. En effet, à l'instar de l'apoptose, la nécroptose cellulaire peut être programmée. Récemment, plusieurs études ont rapporté qu'elle serait le mécanisme principal de mort cellulaire dans la NE [17, 22]. Son activation est dépendante du CMH de classe I et de l'annexine A1. Chez les patients NE, ces médiateurs entraînent l'activation de la voie ubiquitaire de la nécroptose, qui dépend de la dimérisation de deux kinases, RIP1/RIP3. Ces dernières activent MLKL, qui se lie à la membrane cellulaire et cause sa rupture, et donc la nécrose cellulaire. Ce complexe de nécroptose RIP1/RIP3 est indispensable à la mort kératinocytaire dans la NE et son inhibition empêche l'apparition de NE *in vitro* et *in vivo* dans un modèle murin [17, 22].

En résumé, la NE est une réaction de cytotoxicité T CD8+ dirigée contre les kératinocytes, déclenchée par l'interaction entre système HLA de classe I couplé au médicament et le TCR, amplifiée par l'interleukine 15 et l'interleukine 33, puis médiée par la granulysine, sécrétée par les T CD8+, et l'annexine A1 sécrétée par les monocytes CD14+ (et possiblement les kératinocytes). Elle conduit à une nécroptose kératinocytaire diffuse *via* RIP1/RIP3 et MLKL. Le mécanisme précis du déclenchement de la nécroptose cellulaire par la granulysine, ainsi que le rôle de l'interleukine 33 comme boucle d'amplification de la réaction, notamment dans l'expansion clonale des T CD8+ de patients atteints de NE, sont des sujets de recherche futurs.

Pronostic

Le SCORTEN est le principal score pour prédire la mortalité intra hospitalière dans la NE [23]. Publié il y a plus de 20 ans, il est toujours d'actualité, avec d'excellentes performances pour prédire la mortalité intra hospitalière [24, 25]. Il comporte des variables cliniques et biologiques de sévérité de la NE. D'autres scores ont été publiés récemment, mais les performances pronostiques semblent moins fiables. C'est notamment le cas du score ABCD-10 [25]. Plus récemment, une étude rétrospective monocentrique singapourienne a rapporté que le ratio de distribution des globules rouges/hémoglobine (RDW/Hb) pourrait avoir un intérêt pronostique dans les NE, notamment quand il est couplé au SCORTEN (ReSCORTEN). Les performances prédictives étaient légèrement meilleures avec une aire sous la courbe ROC de 0,83 (IC95 % : 0,77-0,89) pour le ReSCORTEN contre 0,78 (IC95 % : 0,70-0,85) pour le SCORTEN, p = 0,02. Néanmoins, une étude française monocentrique n'a pas confirmé son intérêt comme facteur pronostique indépendant [26]. Ces résultats discordants pourraient être dus aux différences entre NE asiatiques et européennes. Ainsi, il faudrait conduire des larges études multicentriques pour conclure. De même, la lymphopénie, reflétant donc indirectement la lymphopénie T CD4+ (cf. supra), pourrait être un facteur pronostic indépendant, associé à une mortalité intra hospitalière plus importante [26]. Néanmoins, cela n'a pas encore été confirmé sur des études prospectives et multicentriques.

Prise en charge thérapeutique et perspectives

1. Soins de support et cicatrisation

Si les traitements pharmacologiques de la NE ne font pas consensus, les soins de support le font. Ainsi, un consensus européen a été publié récemment [27]. Parmi les nombreux points évalués, on note que la prise en charge est multidisciplinaire, faisant notamment appel à des dermatologues, des réanimateurs, des ophtalmologues, des ORLs, etc. Par ailleurs, le remplissage vasculaire doit être précoce et adapté au cas par cas. La prise en charge de la douleur doit être optimisée, de même que celle de l'état de stress aigu psychologique. Les soins cutanés et muqueux doivent être adaptés et comportent notamment des antiseptiques, un perçage des bulles en laissant l'épiderme et des émollients. La réalimentation doit également être précoce pour améliorer la cicatrisation. De plus, les médicaments suspects doivent être immédiatement arrêtés [27]. La réalisation de l'ensemble de ces soins de support est complexe, et les patients doivent être transférés dans un centre expert, où le pronostic semble meilleur [27, 28].

2. Traitements systémiques actuels

Il n'y a aucun traitement systémique pharmacologique validé dans la nécrolyse épidermique et aucun n'est recommandé en France. Néanmoins, certains peuvent être administrés selon l'avis du médecin prenant en charge le patient. Ainsi, une étude européenne multicentrique récente, conduite par Kridin *et al.* a rapporté les principaux traitements pharmacologiques utilisés [29]. Sur 212 patients, 38 % étaient traités par soins de support seuls, 35 % par glucocorticoïdes, 24 % par immunoglobulines intraveineuses, 10 % par ciclosporine et 3 % par anti-TNFalpha. Il n'y avait pas de différence de mortalité entre les groupes mais les effectifs étaient faibles et il ne s'agissait pas d'un essai randomisé, rendant toute conclusion dif-

Amgen vous informe de la retransmission
EN DIRECT du symposium-table ronde
organisé dans le cadre des **18es JIRD**

La main dans tous ses états : psoriasis palmaire, unguéal et évolution vers le rhumatisme psoriasique

Vendredi 20 octobre 2023
de 12 h 45 à 14 h 00

Programme

- **12 h 45 – 13 h 10 : L'atteinte palmaire : prévalence et nouvelles données**
  Dr Marc PERRUSSEL (Dermatologue, Rennes)
- **13 h 10 – 13 h 35 : L'atteinte des ongles et son évolution vers le rhumatisme psoriasique**
  Dr Ines ZARAA (Dermatologue, Paris)
- **13 h 35 – 14 h 00 : Le rhumatisme psoriasique : dépistage et traitements de ville**
  Dr Aline FRAZIER (Rhumatologue, Paris)

Ce symposium sera accessible sur le site :
https://amgen1.realites-dermatologiques.com
La retransmission en directe est strictement réservée aux professionnels de santé.
Inscription obligatoire.

Les informations recueillies par Amgen S.A.S. font l'objet d'un traitement informatique également destiné au suivi et à la gestion des activités du département médical, y compris la conduite d'enquêtes. Ces données sont nécessaires pour la poursuite des activités économiques d'Amgen ainsi que pour le respect de ses obligations légales et réglementaires. Amgen est susceptible de traiter des données personnelles dans des bases de données mondiales accessibles par le personnel autorisé d'Amgen. Les transferts en dehors de l'Europe sont réalisés conformément aux lois applicables en matière de protection des données (clauses contractuelles types approuvées par la Commission européenne). Les transferts de données personnelles entre Amgen et les entités du groupe Amgen respectent les lois applicables et les règles contraignantes d'entreprise (BCR). Pour demander à accéder, rectifier ou supprimer vos données personnelles ou demander la portabilité de vos données, veuillez contacter le délégué à la protection des données d'Amgen S.A.S. à l'adresse privacy@amgen.com, Vous pouvez également soumettre une plainte auprès de votre délégué à la protection des données ou bien auprès de la CNIL. Pour en savoir plus, consulter notre page dédiée à la protection des données : https://www.amgen.fr/politique-de-protection-des-donnees/

© macrovector@freepik.com

SC-FR-apremilast-00322/ Juin 2023

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La nécrolyse épidermique est une toxidermie rare et grave, caractérisée par un décollement diffus de la peau et des muqueuses. La mortalité est élevée notamment en raison du risque infectieux.
- Peu de progrès thérapeutiques ont été accomplis ces dernières années. Néanmoins, une amélioration dans la compréhension des mécanismes étiologiques, physiopathologiques et pronostiques a été réalisée, conduisant à un futur essor thérapeutique.
- Les soins de support restent la pierre angulaire de la prise en charge. Ils sont complexes, et doivent être réalisés en centre expert. Ils comprennent notamment le retrait immédiat des médicaments suspects, un remplissage vasculaire, des soins cutanés et ophtalmologiques adaptés et une prévention des infections.
- Guidées par la physiopathologie, de nouvelles voies thérapeutiques ciblant la réaction de cytotoxicité, son amplification, la nécroptose et la cicatrisation devraient être développées.

ficile. De même, une revue systématique publiée dans la Cochrane a rappelé que le niveau de preuve de ces traitements est faible, avec très peu d'études comparant ces molécules [30].

Les glucocorticoïdes fonctionnent mal dans la NE. Une raison possible est qu'ils stimulent la sécrétion d'annexine A1, ce qui pourrait aggraver la réaction [31]. Néanmoins, la corticothérapie générale a une place importante dans les nécrolyses épidermiques induites par les inhibiteurs du checkpoint et les lupus-Lyell car la réaction immunitaire ne régresse pas spontanément après retrait du médicament, et la physiopathologie pourrait être différente.

Concernant les anti-TNF, la principale étude est un essai monocentrique randomisé taïwanais de 91 patients où 48 étaient traités par étanercept et 43 par corticothérapie générale [32]. L'étanercept n'avait pas d'effet sur la mortalité, il n'améliorait pas la rapidité de cicatrisation dans la population totale de l'essai. Un effet était uniquement observé chez les patients les plus sévères (> 10 % de surface cutanée, 14 jours contre 19 jours). À noter que les patients décédés étaient exclus de ce critère de jugement, ce qui peut biaiser les résultats. De même, la corticothérapie générale pouvant prolonger la cicatrisation, ce n'est pas forcément le meilleur comparateur.

Par ailleurs, la ciclosporine (3 mg/kg/j) a fait l'objet d'une cohorte monocentrique rétrospective française ne montrant pas de différence entre les groupes traités et non traités [33].

Ainsi, une harmonisation et une meilleure évaluation des traitements systémiques utilisés semblent indispensables. À noter qu'un essai canadien devrait bientôt débuter, évaluant ciclosporine 5 mg/kg contre étanercept 50 mg J0J3 (NCT02987257). Néanmoins, aucun de ces traitements n'a prouvé une efficacité contre placebo.

3. Perspectives thérapeutiques

Trois axes principaux de perspectives thérapeutiques se dégagent. Le premier est l'inhibition de la réaction de cytotoxicité, le second l'inhibition de la nécroptose kératinocytaire et le troisième la stimulation de la cicatrisation et les soins de support.

>>> Thérapies ciblées immunologiques

En raison de leur rapidité d'action, les anti JAK pourraient constituer un espoir. En effet, le récepteur de l'interleukine 15 passe par la voie JAK-STAT [34]. De plus, le parallèle est tentant avec la réaction aiguë du greffon contre l'hôte corticorésistante, cliniquement proche de la NE, où le ruxotinib a montré une excellente efficacité [35]. Cela d'autant plus que la granulysine et l'interleukine 15 y sont également impliquées [34, 36]. Les inhibiteurs de l'interleukine 33, récemment développés dans l'asthme pourraient également avoir un intérêt [37], en stoppant brutalement la boucle d'amplification. Des études pilotes restent à conduire pour ces deux voies.

>>> Nécroptose

La mort kératinocytaire pourrait aussi être ciblée. Le principal inhibiteur de la nécroptose connu est la necrostatin-1, souvent utilisée *in vitro*. En revanche, il n'a jamais été utilisé *in vivo* en raison de problème de métabolisme ultra rapide. À l'inverse, le dabrafenib est un inhibiteur puissant de la nécroptose *via* RIP3. Sa tolérance est connue, et son efficacité est prouvé *in vitro* [22]. Ainsi, il pourrait être essayé dans une étude pilote.

>>> Cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses ont montré un intérêt dans la cicatrisation, notamment *in vitro* et sur des études pré-cliniques [38]. Ainsi, elles pourraient constituer un espoir dans la NE et grandement optimiser la cicatrisation, ce qui diminuerait la durée et les complications de la phase d'état. Un essai clinique devrait démarrer en France bientôt (NCT04711200).

>>> Soins de support

Les voies de recherche en réanimation pour la prise en charge des syndromes de détresse respiratoire aiguë et des chocs septiques pourraient profondément bénéficier aux patients les plus graves, notamment ceux présentant une défaillance multiviscérale.

Conclusion

Ainsi, plusieurs progrès récents ont été réalisés dans la compréhension et la prise en charge de la NE. Même si de grandes zones d'ombre subsistent, les voies de recherche en physiopathologie ont vu une amélioration de la compréhension des mécanismes de la NE et ouvrent la voie aux essais cliniques. Pourtant, les essais manquent, notamment les essais randomisés. Plusieurs causes peuvent être avancées. Une première est la rareté de la pathologie, rendant le recrutement difficile. Une seconde est sa gravité, rendant la tolérance des traitements systémiques potentiellement bien plus mauvaise, avec un devoir de prudence envers des nouveaux essais. Par ailleurs, la prise en charge multidisciplinaire, différente selon les centres, entre dermatologues, réanimateurs, centres de brûlés et parfois même plasticiens, rend la coordination parfois complexe.

Néanmoins, les pistes thérapeutiques sont nombreuses et la recherche dynamique, et il est vraisemblable que des traitements pharmacologiques efficaces apparaissent d'ici quelques années.

BIBLIOGRAPHIE

1. Duong Ta, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P *et al.* Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *The Lancet*, 2017;390:1996-2011.
2. Roujeau JC. Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell Syndrome): incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol*, 1990;126:37.
3. Chaby G, Maldini C, Haddad C *et al.* Incidence of and mortality from epidermal necrolysis (Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) in France during 2003–16: a four-source capture–recapture estimate. *Br J Dermatol*, 2020;182:618-624.
4. Bettuzzi T, Penso L, Prost N *et al.* Trends in mortality rates for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : experience of a single centre in France between 1997 and 2017. *Br J Dermatol*, 2020;182:247-248.
5. Ingen-Housz-Oro S, Duong Ta, Bensaid B *et al.* Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; protocole national de diagnostic et de soins). *Orphanet J Rare Dis*, 2018;13:56.
6. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L *et al.* Medication Use and the Risk of Stevens–Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *N Engl J Med*, 1995;333:1600-1608.
7. Bettuzzi T, Ingen-Housz Oro S, Chinchilla Purtillo C *et al.* Changing spectrum of suspected drugs of Epidermal Necrolysis: an WHO pharmacovigilance database analysis from 1997 to 2020. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:1581-1584.
8. Ingen-Housz-Oro S, Milpied B, Badrignans M *et al.* Severe blistering eruptions induced by immune checkpoint inhibitors: a multicentre international study of 32 cases. *Melanoma Res*, 2022;32:205-210.
9. Gaudin O, Milpied B, Papouin B *et al.* Lupus erythematosus and epidermal necrolysis: a case series of 16 patients. *Br J Dermatol*, 2022;186:372-374.
10. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB *et al.* Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1387-1397.
11. Finkelstein Y, Soon Gs, Acuna P *et al.* Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*, 2011;128:723-728.
12. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB *et al.* Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:811-817.e4.
13. Hung SI, Chung Wh, Liou LB *et al.* HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci*, 2005;102:4134-4139.
14. Genin E, Chen DP, Hung SI *et al.* HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*, 2014;14:281-288.
15. Villani AP, Rozieres A, Bensaid B *et al.* Massive clonal expansion of polycytotoxic skin and blood CD8+ T cells in patients with toxic epidermal necrolysis. *Sci Adv*, 2021;7:eabe0013.
16. Chung WH, Hung SI, Yang JY *et al.* Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*, 2008;14: 1343-1350.
17. Saito N, Qiao H, Yanagi T *et al.* An annexin A1–FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med*, 2014;6:245ra95.
18. Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P *et al.* Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*, 2017;137: 1065-1073.
19. Bonilla WV, Fröhlich A, Senn K *et al.* The Alarmin Interleukin-33 Drives Protective Antiviral CD8+ T Cell Responses. *Science*, 2012;335:984-989.
20. Adachi A, Komine M, Tsuda H *et al.* Differential expression of alarmins: IL-33 as a candidate marker for early diagnosis of toxic epidermal necrolysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019; 7:325-327.
21. Dhuriya YK, Sharma D. Necroptosis: a regulated inflammatory mode of cell death. *J Neuroinflammation*, 2018; 15:199.
22. Kim SK, Kim WJ, Yoon JH *et al.* Upregulated RIP3 Expression Potentiates MLKL Phosphorylation–Mediated Programmed Necrosis in Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*, 2015;135:2021-2030.
23. Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC *et al.* SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*, 2000;115:149-153.
24. Koh HK, Fook-Chong SMC, Lee HY. Improvement of mortality prognostication in patients with epidermal necrolysis: the role of novel inflammatory markers and proposed revision of SCORTEN (Re-SCORTEN). *JAMA Dermatol*, 2022;158:160.
25. Koh HK, Fook-Chong S, Lee HY. Assessment and comparison of performance of ABCD-10 and SCORTEN in prognostication of epidermal necrolysis. *JAMA Dermatol*, 2020;156:1294.

Revues générales

26. Bettuzzi T, Lalevee S, Badaoui B *et al.* Novel inflammatory markers and in-hospital mortality in epidermal necrolysis—A monocentric study of 137 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022:jdv.18578.
27. Brüggen MC, Le ST, Walsh S *et al.* Supportive care in the acute phase of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an international, multidisciplinary Delphi-based consensus. *Br J Dermatol*, 2021;185:616-626.
28. Traikia C, Hua C, Le Cleach L *et al.* Individual- and hospital-level factors associated with epidermal necrolysis mortality: a nationwide multilevel study, France, 2012–2016. *Br J Dermatol*, 2020;182:900-906.
29. Kridin K, Brüggen MC, Chua SL *et al.* Assessment of treatment approaches and outcomes in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: insights from a pan-european multicenter study. *JAMA Dermatol*, 2021; 157:1182.
30. Jacobsen A, Olabi B, Langley A *et al.* Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. Cochrane Skin Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022;3:CD013130.
31. Perretti M, D'acquisto F. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2009;9:62-70.
32. Wang CW, Yang LY, Chen CB *et al.* Randomized, controlled trial of TNF-α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest*, 2018;128:985-996.
33. Poizeau F, Gaudin O, Le Cleach L *et al.* Cyclosporine for epidermal necrolysis: absence of beneficial effect in a retrospective cohort of 174 patients—exposed/unexposed and propensity score-matched analyses. *J Invest Dermatol*, 2018;138:1293-1300.
34. Patidar M, Yadav N, Dalai SK. Interleukin 15: A key cytokine for immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016;31:49-59.
35. Zeiser R, Von Bubnoff N, Butler J *et al.* Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-*versus*-Host Disease. *N Engl J Med*, 2020;382: 1800-1810.
36. Nagasawa M, Isoda T, Itoh S *et al.* Analysis of serum granulysin in patients with hematopoietic stem-cell transplantation: Its usefulness as a marker of graft-*versus*-host reaction. *Am J Hematol*, 2006;81:340-348.
37. Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID *et al.* Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*, 2021;385: 1656-1668.
38. Bian D, Wu Y, Song G *et al.* The application of mesenchymal stromal cells (MSCs) and their derivative exosome in skin wound healing: a comprehensive review. *Stem Cell Res Ther*, 2022;13:24.

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

SYMPOSIUM

VENDREDI 20 OCTOBRE 2023 – 12 H 45 – 14 H 00

Salle Aubépine (niveau A)

JRD

La main dans tous ses états : psoriasis palmaire, unguéal et évolution vers le rhumatisme psoriasique

- **L'atteinte palmaire : prévalence et nouvelles données**
  Dr Marc PERRUSSEL (Dermatologue, Rennes)
- **L'atteinte des ongles et son évolution vers le rhumatisme psoriasique**
  Dr Ines ZARAA (Dermatologue, Paris)
- **Le rhumatisme psoriasique : dépistage et traitements de ville**
  Dr Aline FRAZIER (Rhumatologue, Paris)

Avec le soutien de AMGEN

Revues générales

Actualités dans le syndrome de Wells

RÉSUMÉ : Le syndrome de Wells est une dermatose éosinophilique qui se présente sous forme de placards inflammatoires prurigineux pouvant mimer une cellulite infectieuse.
L'hyperéosinophilie est retrouvée dans 67 % des cas.
De nombreux facteurs déclenchants sont décrits, tels que des infections. Des hémopathies peuvent être associées à ce syndrome.
L'histologie indispensable au diagnostic retrouve les images en "flammèches" typiques mais non pathognomoniques.
Le traitement de première ligne est la corticothérapie. L'évolution clinique est souvent favorable avec régression des lésions en quelques semaines. Des récidives sont possibles.

P. MODIANO
Service de Dermatologie,
hôpital Saint-Vincent-de-Paul, LILLE.

Le syndrome de Wells décrit pour la première fois en 1971 est une dermatose inflammatoire faisant partie du spectre des dermatoses à éosinophiles.

Il n'y a pas de prédilection de sexe, ni ethnique.

Il est fréquent chez l'adulte, mais des cas pédiatriques sont rapportés.

Le syndrome de Wells peut être sous-estimé car souvent pris à tort pour une infection cutanée, d'où le terme de cellulite à éosinophile.

Histoires clinique et histologie sont primordiales. L'image dite en "flammèche" est typique mais pas pathognomonique de cette dermatose.

L'éruption cutanée sous forme d'une ou plusieurs plaques inflammatoires est brutale et prurigineuse.

Une hyperéosinophilie est souvent associée.

Physiopathologie et facteurs déclenchants [1]

La physiopathologie reste peu élucidée. Il pourrait s'agir d'une hypersensibilité retardée (réaction de type IV) à des stimuli endogènes et exogènes sur un terrain prédisposé avec un déséquilibre TH1/TH2 en faveur des TH2 CD4 + CD7-, secrétant l'interleukine 5 qui stimulerait la dégranulation des éosinophiles.

De nombreux stimuli sont rapportés dans la littérature comme facteurs déclenchants de syndrome de Wells : piqûres d'insectes, cryothérapie, médicaments, vaccins (***fig. 1***), infections (bactérienne, virale, fongique, parasitaire).

Fig. 1 : Wells post vaccinal chez l'enfant.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Le syndrome de Wells peut mimer une cellulite infectieuse.
- L'histologie est indispensable au diagnostic avec les images en "flammèches" typiques, mais non pathognomoniques ; l'absence de vascularite et la présence d'éosinophiles dermiques sont caractéristiques.
- L'hyperéosinophilie n'est pas constante.
- La corticothérapie est le traitement de choix, bien que la régression de la maladie puisse être spontanée.
- La recherche de facteurs déclenchants et d'une maladie associée (hémopathies) est nécessaire.

D'autres maladies peuvent être associées au syndrome de Wells : fasciite de Schulman, rectocolite inflammatoire, néoplasies avec surtout des hémopathies (LMC, LLC, LMNH).

Signes cliniques [1]

L'affection débute de façon aiguë. L'éruption est faite de plaques érythémateuses avec papules (***fig. 2***), bulles ou nodules. Il s'agit d'une ou plusieurs plaques érythémateuses, chaudes, infiltrées et prurigineuses. Elles peuvent prendre un aspect urticarien (***fig. 3***), de peau d'orange (***fig. 2***) ou annulaire (***fig. 3***). Mais l'éruption peut simuler une dermo-hypodermite (***fig. 4***).

Elle peut siéger sur le visage, les membres et le tronc.

Des signes généraux avec de la fièvre sont retrouvés dans 25 % des cas.

L'évolution est marquée par une phase d'état, suivie d'une involution des lésions en 2 à 8 semaines. Des récidives sont possibles.

Fig. 2 : Wells avec un aspect en peau d'orange.

Fig. 3 : Wells avec un aspect urticarien et annulaire.

Fig. 4 : Wells avec un aspect de cellulite.

Diagnostic [1, 2]

L'hyperéosinophilie est présente dans 67 % des cas. Parfois, une hyperglobulinémie de type IgE est retrouvée.

C'est l'examen histologique des lésions cutanées qui permet le diagnostic. L'image en flammèche du derme avec un amas central de collagène entouré de débris d'éosinophile n'est pas spécifique car elle se retrouve dans des lésions de piqûres d'insecte, de pemphigoïde, de prurigo et d'eczéma. L'œdème du derme avec un infiltrat à éosinophile est plus fréquemment retrouvé. Dans les lésions les plus anciennes, les éosinophiles disparaissent et sont remplacés par des histiocytes et des neutrophiles.

L'absence de vascularite est un signe négatif important.

réalités
thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

réalités
PÉDIATRIQUES

Avec le soutien institutionnel de
sanofi

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie et **Réalités Pédiatriques** vous invitent à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ** la webconférence

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

Animée par le
Dr Audrey DURIEZ-LASEK, Lille.

https://sanofida.realites-rtdvrp.com

Inscription obligatoire.
Webconférence réservée aux professionnels de santé.

Crédit photo : © marishkaSm@shutterstock.com

Revues générales

Diagnostic différentiel [2]

Le principal diagnostic différentiel est la dermo-hypodermite infectieuse. Les autres dermatoses à éosinophilie doivent être éliminées : fasciite à éosinophilie, granulomatose éosinophilique, syndrome hyperéosinophilie. Dans les formes bulleuses, la pemphigoïde bulleuse sera discutée.

Traitement [3]

Le traitement le plus efficace est la corticothérapie sur des rapports de cas, mais la maladie peut avoir tendance à régresser spontanément.

Dans les formes localisées, les dermocorticoïdes forts peuvent suffire, sinon une corticothérapie à 1 à 1,5 mg/kg avec diminution rapide après 1 semaine.

Les récidives peuvent être prévenues par des faibles doses de corticoïdes en continue.

En cas de résistance, la ciclosporine ou la dapsone à la dose de 100 mg sont indiquées.

Les anti IgE omalizumab et anti-IL5 mépolizumab sont rapportés à propos d'un cas récalcitrant.

Le traitement des facteurs déclenchants ou de la maladie associée est primordial et nécessite un bilan.

Conclusion

Le syndrome de Wells peut être sous-diagnostiqué par sa clinique aiguë qui évoque une pathologie infectieuse.

La recherche de facteurs déclenchants et de pathologies associées est primordiale.

Le traitement de première ligne est la corticothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weins Ab, Biedermann T, Weiss T *et al.* Wells syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2016;14:989-993.
2. Kettani F, Baline K, Hali F *et al.* Wells syndrome misdiagnosed as bacterial cellulitis. *Rev Med Interne*, 2020;41: 496-499.
3. Rabler F, Lukacs J, Elsner P. Treatment of eosinophilic cellulitis a systematic rewiew. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:1465-1479.

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

Actualités

Étude RESO : données de vie réelle sur l'efficacité et la tolérance des JAKi pour le traitement de la DA à la lumière des dernières mesures recommandées par le PRAC

Z. REGUIAÏ
Polyclinique Courlancy,
REIMS-BEZANNES.

F. MACCARI
Président de RESO,
LA VARENNE SAINT-HILAIRE.

Au cours des dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des voies inflammatoires impliquées dans la physiopathogénèse de la dermatite atopique.

À ce jour, deux biothérapies (le dupilumab et le tralokinumab) et trois inhibiteurs des Janus kinases (JAKi) (le baricitinib, l'upadacitinib et l'abrocitinib) ont une AMM et un remboursement pour le traitement des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère après échec ou contre-indication à la ciclosporine.

Les JAKi ont actuellement de multiples indications en rhumatologie, hématologie, médecine interne et gastro-entérologie. En dermatologie, au-delà de la dermatite atopique et du rhumatisme psoriasique, on espère pouvoir en bénéficier à l'avenir pour le traitement, entre autres, de la pelade, du vitiligo et de la maladie de Verneuil.

Dans les différentes études cliniques consacrées au traitement de la dermatite atopique, les JAKi ont démontré une grande rapidité d'action et une excellente efficacité pour l'amélioration des manifestations cliniques et des symptômes (notamment le prurit) des patients traités. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les infections, l'acné et les troubles gastro-intestinaux.

En janvier 2023, l'Agence européenne des médicaments avait approuvé les mesures recommandées par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) afin de minimiser le risque d'effets secondaires graves, notamment les troubles cardiovasculaires, les thromboses veino-emboliques (TVE), le cancer et les infections graves, chez les patients traités par JAKi pour plusieurs troubles inflammatoires chroniques.

Ces recommandations faisaient suite à l'examen des résultats d'un essai clinique portant sur des patients traités par du tofacitinib pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) [1], d'une étude observationnelle de patients traités par du baricitinib pour une PR [2] et des avis d'un groupe d'experts composé de médecins et de représentants de patients.

Les données disponibles pour le traitement de la dermatite atopique par les JAKi proviennent en grande partie d'essais cliniques [3-6]. Cela peut entraîner des biais potentiels liés aux critères d'inclusion de ces essais et au risque de sous-représentation des patients à risque et/ou présentant des comorbidités [7]. Très peu d'études en vie réelle ont été publiées à ce jour, la plupart n'incluant que quelques patients et/ou présentant des résultats à court terme [8-10].

Pour évaluer l'efficacité et la sécurité des JAKi en vie réelle, une étude a récemment été menée à l'initiative de RESO et de son groupe de recherche OMCCI. Ses résultats ont récemment été publiés dans le *Journal of the European Academy of Dermatology* [11]. Dans cette étude de cohorte prospective multicentrique, tous les patients atteints de dermatite atopique traités par JAKi en pratique courante dans ces centres, et pour lesquelles on disposait de données provenant d'au moins deux visites, ont été inclus. La visite 1 correspondait à l'initiation du traitement par JAKi et la visite 2 à la dernière visite médicale disponible. Les caractéristiques des patients et de leur

Actualités

maladie ont été recueillies ainsi que la survenue de tout événement indésirable potentiel, avec une attention particulière pour les maladies cardiovasculaires, les TVE, cancers, infections et acné.

18 centres français ont inclus 214 patients (***tableau I***). Certains patients ont reçu plus d'un JAKi ; 136 ont reçu du baricitinib (131 du baricitinib 4 mg/j et 5 du baricitinib 2 mg/j), 94 de l'upadacitinib (62 de l'upadacitinib 30 mg/j et 32 de l'upadacitinib 15 mg/j), et 16 ont reçu de l'abrocitinib (15 de l'abrocitinib 200 mg/j et 1 de l'abrocitinib 100 mg/j). Lors de la première visite, la plupart des patients présentaient une dermatite atopique sévère (score EASI moyen : 23) et avaient déjà reçu plusieurs traitements systémiques, y compris des biothérapies (dupilumab et/ou tralokinumab).

Si l'on se référait aux recommandations du PRAC, 64 % des patients étaient considérés comme à risque et la moitié des femmes utilisaient un contraceptif oral œstroprogestatif. Lors de la deuxième visite, 79,4 % des patients étaient toujours traités par un JAKi. L'EASI moyen avait diminué à 4,8 ± 5,6 (intervalle 0-34). Concernant les patients ayant déjà été traités par biothérapie, 69 % ont obtenu une amélioration de 75 % du score EASI.

Après une exposition moyenne de 10,8 ± 8,8 mois (intervalle 0,3-43,7), **aucun événement cardiovasculaire, TVE ou cancer n'a été rapporté.** 4 patients ont signalé des infections graves, 10 une infection HSV, 6 une infection VZV et 24 de l'acné.

Les recommandations du PRAC étaient essentiellement basées sur les données de patients traités pour une PR. Notamment, lorsque l'on regarde les caractéristiques des patients inclus dans l'étude ORAL, surveillance sur laquelle s'était basé le PRAC, on peut noter que l'âge médian était de 61 ± 7 ans, l'IMC était à 30 ± 6 kg/m^2, que tous étaient traités par du méthotrexate en association et que 57 % avaient une corticothérapie systémique.

La dermatite atopique n'est pas la PR. Les patients que nous suivons ont des caractéristiques différentes des patients "rhumatologiques" : ils sont plus jeunes et ne présentent généralement pas de surcharge pondérale. Contrairement à la PR, la dermatite atopique n'est pas associée à un risque accru de thrombose ou de cancer solide. Enfin, les traitements systémiques de la dermatite atopique, tels que la ciclosporine, les corticostéroïdes oraux (non recommandés en France) et le méthotrexate ne sont eux-mêmes pas des traitements anodins.

Les données de sécurité et les informations obtenues dans notre étude confirment le profil bénéfice-risque positif des JAKi démontré dans les essais pivots, et cela même dans une population de patients présentant des comorbidités et des facteurs de risque cardiovasculaires tels que définis par le PRAC.

Paramètres			
Âge, années	32,5 ± 13 (12–92)	**Facteurs de risque cardiovasculaire n (%)**	
Sexe féminin n (%)	115 (54)	● Tabagisme	
IMC >25 kg/m^2 n (%)	52 (24,6)	Actuel	48 (22,4)
IMC >30 kg/m^2 n (%)	15 (7)	Sevré	25 (11,6)
Sévérité de la dermatite atopique		Jamais	141 (65,9)
Score IGA	3 ± 1,6 (0-3)	Tabagisme (actuel ou passé) >1 0 PA	15 (10,9)
Score EASI	23 ± 14,4 (0-57)	● Hypertension artérielle	9
Traitements antérieurs de la DA n (%)		● Diabete	0
Ciclosporine	135 (63,4)	● HDL <40 mg/dL	12
Methotrexate	47 (22,1)	● Antécédent familial de coronaropathie d'apparition précoce	2
Corticothérapie orale	23 (10,8)	● Antécédent personnel de coronaropathie	1
Photothérapie	47 (22)	● Antécédent familial de thrombose veno-embolique	1
Dupilumab	126 (59,2)	● Antécédent personnel de thrombose veno-embolique	1
Tralokinumab	10 (4,7)	● Contraception oestro-progestative	68
Alitretinoine	11 (5,2)	**Facteurs de risque selon les recommandations du PRAC n (%)**	
Dermocorticoïdes seuls	93 (43,7)	Pas de facteurs de risque	77 (36)
Autres	7 (3,3)	Au moins un facteur de risque	137 (64)
		Au moins 2 facteurs de risque	39 (18,2)
		Au moins 3 facteurs de risque	6 (2,8)

Tableau I : Caractéristiques des patients et de leur dermatite atopique à la visite 1.

La dermatite atopique peut gravement affecter la vie des patients qui en sont atteints et les JAKi en sont des traitements très efficaces. Il existe, bien sûr, un principe de précaution et, en tant que dermatologues, nous avons le devoir de veiller à la sécurité de nos patients. Mais nous ne devons pas pour autant les priver de traitements qui peuvent améliorer considérablement leur qualité de vie. Plus que jamais, les données de vie réelle telle que l'étude RESO-PRAC et les registres tels que l'OMCCI seront utiles pour rassurer les patients et l'ensemble de la communauté dermatologique sur la sécurité de ces traitements, aujourd'hui pour la dermatite atopique et demain dans de multiples indications pour lesquelles les besoins thérapeutiques sont actuellement insuffisants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR *et al.* ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med,* 2022; 386: 316-326.
2. Salinas CA, Louder A, Polinski J *et al.*; B023 Study Consortium. Evaluation of VTE, MACE, and serious infections among patients with RA treated with baricitinib compared to TNFi: a multi-database study of patients in routine care using disease registries and claims databases. *Rheumatol Ther,* 2023;10: 201-223.
3. Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL *et al.* Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. R*MD Open,* 2023;9:e002735.
4. Bieber T, Katoh N, Simpson EL *et al.* Safety of baricitinib for the treatment of atopic dermatitis over a median of 1.6 years and up to 3.9 years of treatment: an updated integrated analysis of eight clinical trials. *J Dermatolog Treat,* 2023; 34:2161812.
5. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther,*2022;35:e15636.
6. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A *et al.* Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the Measure Up 1 and Measure Up 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol,* 2022;158:404-413.
7. Sreekantaswamy SA, Tully J, Edelman LS *et al.* The underrepresentation of older adults in clinical trials of Janus kinase inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol,* 2022; 87:1174-1176.
8. Vanlerberghe J, Dezoteux F, Martin C *et al.* Effectiveness and tolerance of Janus kinase inhibitors for the treatment of recalcitrant atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol,* 2023;88: 900-904.
9. Gargiulo L, Ibba L, Cortese A *et al.* Real-life effectiveness and safety of upadacitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: a single-center 16-week study. *Dermatol Ther (Heidelb),* 2023;13:651-660.
10. Boesjes CM, Kamphuis E, Zuithoff NPA*et al.* Daily practice experience of baricitinib treatment for patients with difficult-to-treat atopic dermatitis: results from the bioday registry. *Acta Derm Venereol,* 2022;102:adv00820.
11. Reguiai Z, Becherel PA, Fougerousse AC *et al.* Janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: Real-life data on efficacy and safety in light of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee recommended measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023 Jul 6. doi: 10.1111/jdv.19302. Epub ahead of print. PMID: 37415328.

Les auteurs ont déclaré des liens d'intérêts avec AbbVie, Pfizer, LEO Pharma, Lilly, Sanofi.

À propos de l'OMCCI

RESO et son Groupe de Recherche OMCCI (Observatoire des Maladies Cutanées Chroniques Inflammatoires) relèvent depuis trois ans un formidable défi : celui de suivre sur une durée de 4 ans plusieurs milliers de patients atteints des Dermatoses Inflammatoires Chroniques (DIC) les plus emblématiques que sont la dermatite atopique, le psoriasis, l'hidradénite suppurée et l'urticaire chronique spontané.

L'objectif principal est d'évaluer, sur des cohortes conséquentes de patients, le fardeau de ces maladies, mais aussi et surtout l'amélioration de ce fardeau sur la durée, par la prescription de thérapeutiques innovantes que sont les biothérapies et les inhibiteurs de Janus Kinase (JAKi), sans oublier les traitements systémiques conventionnels qui gardent certainement toute leur place dans l'arsenal thérapeutique. L'objectif est également d'évaluer le handicap subi par les patients et l'impact des thérapeutiques de façon comparative entre les différentes DIC étudiées.

Le groupe de Recherche OMCCI est fort à ce jour de 32 centres actifs (CHU, HIA, CHG, cliniques et cabinets libéraux), et ce sont près d'une cinquantaine de dermatologues qui participent avec rigueur et enthousiasme à nos études et notre observatoire. Dans l'esprit de RESO qui est le nôtre depuis 2008, notre observatoire est proposé à chacun de nos membres, quel que soit leur exercice, hospitalier, mixte ou libéral. La diversité des conditions d'exercice de nos investigateurs permet d'inclure des patients aux profils variés, pour des données de vraie vie toujours plus représentatives de ces pathologies inflammatoires cutanées chroniques.

Dr François Maccari,
Président de RESO.

www.reso-dermatologie.fr

RINVOQ®
upadacitinib

AIDEZ VOS PATIENTS À ROMPRE LE CYCLE INFERNAL[1] DE LA DERMATITE ATOPIQUE MODÉRÉE À SÉVÈRE

RINVOQ® 15 mg et 30 mg, comprimés à libération prolongée, est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus (≥30 kg) qui nécessitent un traitement systémique de 2ème ligne, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.[2,3]

- Chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, compte tenu de la toxicité de la ciclosporine, contre-indiquée chez les moins de 16 ans, RINVOQ® 15 mg est un traitement systémique de 1ère ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques.
- Le choix du traitement systémique de 2ème ligne (chez les adultes) ou 1ère ligne (chez les adolescents) doit se faire au cas par cas et prendre en compte la sévérité de la maladie, les caractéristiques du patient, les antécédents de traitements, les risques d'intolérance et les contre-indications aux différents traitements disponibles.
- Chez l'adulte et l'adolescent, il conviendra de prendre en compte le profil de tolérance de l'upadacitinib moins favorable que celui du dupilumab (voir les RCP respectifs de ces médicaments), la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques, lipidiques et hépatiques), sa contre-indication en cas de grossesse comme pour les autres anti-JAK, de même que les incertitudes, notamment sur les risques cardio-vasculaires, thromboemboliques veineux et cancérigènes mentionnés dans son PGR et communs aux autres anti-JAK.

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

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

Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle.
- RINVOQ® 15 mg comprimés à libération prolongée. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie, en dermatologie ou en allergologie.
- RINVOQ® 30 mg comprimés à libération prolongée. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie ou en allergologie.

Pour une information complète sur RINVOQ®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant ce QR code ou sur le site internet de la base de données publique des médicaments à l'adresse suivante : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php?page=1&-choixRecherche=medicament&txtCaracteres=RINVOQ

1. Misery L. Retentissement de la dermatite atopique chez l'adulte. Ann Dermatol Venereol. 2017;144:VS23-28.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit RINVOQ®.
3. Avis de la Commission de la Transparence RINVOQ® 2021 - HAS

22/12/65852428/PM/017 - FR-RNQD-220028 - 01/2023

abbvie