

réalités

n° 326

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



Comptes rendus des 18^{es} JIRD

Jeudi 19 et Vendredi 20 octobre 2023

**CNIT Forest
Paris-La Défense**





ILUMETRI®

tildrakizumab | 100 mg | 200 mg

solution injectable en seringue pré-remplie

Choix facile, bien-être durable¹⁻⁵

**NOUVEAU DOSAGE
ILUMETRI® 200 MG**

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

Place dans la stratégie thérapeutique⁶ :

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

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

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

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

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

Liste I

Uniquement sur ordonnance.

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

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit ILUMETRI®, janvier 2023. Disponible à l'adresse : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_fr.pdf **2.** Reich K, *et al.* Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390(10091):276-88. **3.** Reich K, *et al.* Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):605-617. **4.** Avis de la Commission de la Transparence ILUMETRI® du 11 juillet 2022. **5.** Thaci D. *et al.* Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate to severe psoriasis: pooled analyses of two randomised phase 3 clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) *Br J Dermatol.* 2021. **6.** ILUMETRI® JO du 08/04/2023. Disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=GFAP7EBRI-EInNFUXwSwMvBxp9otGL_zchVsdMj84N4=

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

Retenez dès aujourd'hui les dates des

19^{es} The logo for the JIRD (Journées Internationales de Dermatologie) consists of the letters 'JIRD' in a white, sans-serif font, centered within a green circular graphic. The green circle is formed by two curved arrows pointing in opposite directions, one above and one below the text.

Jeudi 12 septembre 2024
&
Vendredi 13 septembre 2024



Jeudi 12 septembre
Dermatologie pédiatrique
et
Vendredi 13 septembre
Pathologies des muqueuses

CNIT Forest
Paris-La Défense



www.realites-dermatologiques.com

OUVREZ LE CHAMP DES POSSIBLES



**PLUS DE 500 000 PATIENTS
TRAITÉS PAR DUPIXENT®
DANS LE MONDE (1).**

Efficacité démontrée sur l'amélioration des signes et symptômes de la maladie et de la qualité de vie chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans (2).

Profil de tolérance documenté chez l'enfant à partir de 6 ans, l'adolescent et l'adulte (2).

Praticité pour les professionnels de santé et les patients.

- » **Facilité d'administration** grâce au stylo injecteur (≥ 12 ans).
- » **Simple à prescrire, simple à initier.**

DUPIXENT® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique (2).
DUPIXENT® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique (2).

Chez l'adulte : DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine (3).

Chez l'adolescent (12-17 ans) : DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention en échec des traitements topiques (4).

Chez l'enfant (6-11 ans) : DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention à réserver aux formes sévères de dermatite atopique en échec d'un traitement topique dermocorticoïde (5).

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.
Les médecins ORL sont habilités à prescrire uniquement le dosage 300 mg.

Chez l'adulte et l'adolescent (≥ 12 ans) : remboursé par la Sécurité Sociale à 65%. Agréé aux collectivités.

Chez l'enfant (6-11 ans) :

- Seringue préremplie : remboursé par la Sécurité Sociale à 65%. Agréé aux collectivités.
- Stylo prérempli : non remboursable et non agréé aux collectivités.



Références : 1. Données internes Sanofi. Juillet 2022. 2. Résumé des Caractéristiques du Produit DUPIXENT®. 3. HAS. Avis de CT du 11 juillet 2018. 4. HAS. Avis de CT du 11 mars 2020. 5. HAS. Avis de CT du 21 avril 2021.

sanofi

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

DUPIXENT®
(dupilumab) Injectable
200mg · 300mg

22/07/64-627916/PM/003 - 7000038584 - 10/2022

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr J.-B. Monfort

CONSEILLER À LA RÉDACTION

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Oudry, M. Pulicani

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
65, rue d'Aguesseau
92100 Boulogne-Billancourt
Tél. : 01 47 00 67 14
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Impression : espaceGrafic
Mutilva Baja – Espagne
Commission Paritaire : 0127 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 4^e trimestre 2023

Sommaire

Décembre 2023

Cahier 1

n° 326



Comptes rendus des 18^{es} JIRD

Jeudi 19 octobre 2023

Cancérologie cutanée

MISES AU POINT INTERACTIVES

11 Bases fondamentales de l'immunothérapie

A. De Masson

14 Actualités sur la prise en charge du mélanome

C. Robert

16 Le carcinome à cellules de Merkel et autres cancers rares : ce qu'il faut savoir

A. Blom-Fily

20 Intelligence artificielle en oncodermatologie

J.-L. Perrot

26 Métastases cérébrales de mélanome : y a-t-il des progrès ?

C. Dutriaux

28 Traitement du mélanome muqueux

A. Moya-Plana

29 Principes du traitement néoadjuvant dans la prise en charge du mélanome

A. Hervieu

32 Le sujet âgé en dermatologie

D. Routier

33 Conduite à tenir devant un mélanome ≤ 1 mm

R. Encaoua

33 Optimiser l'interaction ville-hôpital dans la prise en charge des patients atteints de cancers cutanés

L. Ollivaud

QUESTIONS FLASH

22 Kératoses pré-épithéliomateuses : quelle prise en charge ?

J.-M. Amici

25 Que dire à un patient avant de débuter une immunothérapie par antiPD1 +/-antiCTLA4 ? Quel bilan et quelle surveillance ?

C. Dutriaux

Un cahier 2 intitulé
"Quoi de neuf dans la pelade et le vitiligo ?"
est routé avec ce numéro.
Un bulletin d'abonnement est en page 49.
Image de couverture :
©art4all@shutterstock.com

Comptes rendus des 18^{es} JIRD

Vendredi 20 octobre 2023

Allergologie et environnement

MISES AU POINT INTERACTIVES

36 **Quoi de neuf dans la physiopathologie des eczémas ?**

D. Staumont-Sallé

38 **Actualités sur les nouveaux allergènes de contact**

E. Collet, C. Leleu

44 **Actualités dans l'urticaire**

A. Soria

50 **Perturbateurs endocriniens et toxicité environnementale des cosmétiques**

A. Barbaud

QUESTIONS FLASH

56 **Perturbations climatiques : la peau, un organe au premier plan**

J.-D. Bouaziz

56 **Dermatite atopique chez l'enfant : quand rechercher une allergie alimentaire ?**

S. Wanin

58 **Allergie aux topiques corticoïdes**

E. Collet, C. Leleu

62 **Phytoallergie : quelles sont les plantes les plus à risque d'allergie ?**

M. Avenel-Audran

63 **Actualités en photoallergie**

M. Avenel-Audran

64 **ROAT tests : indications, réalisation, interprétation**

E. Amsler

68 **Comment prendre en charge un eczéma du sujet âgé ?**

F. Tétart

70 **Eczéma chronique des mains : comment s'en sortir en 2023 ?**

M-N. Crépy

71 **Allergie aux produits de contraste iodés**

A. Soria

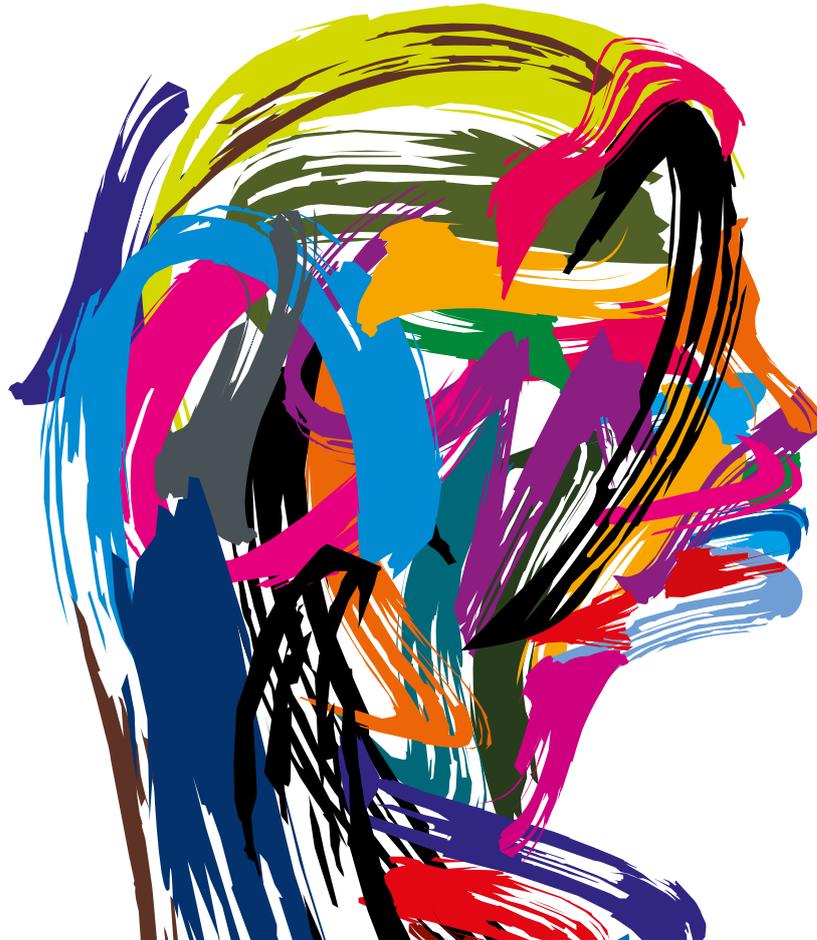
72 **Actualités sur les allergies aux huiles essentielles et huiles végétales**

A. Barbaud

74 **Quels tests cutanés, pour quelles toxidermies ?**

A. Barbaud

18^{es} 



Jeudi 19 octobre 2023
Cancérologie cutanée

Seulement 4 injections par an
en phase d'entretien*



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

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

La 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 collectivités³

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.

**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 2^{ème} ligne et plus après échec d'une 1^{ère} 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 2^{ème} 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 3^{ème} ligne et plus).

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

Mises au point interactives – Cancérologie cutanée



A. DE MASSON

Service de Dermatologie, hôpital Saint-Louis, Assistance publique-hôpitaux de Paris; Université Paris-Cité; INSERM UMRS 976, Human Immunology, Pathophysiology and Immunotherapy, Institut de recherche Saint-Louis.

Bases fondamentales de l'immunothérapie

Historique

Le concept d'immunosurveillance est né en 1909, quand Paul Ehrlich émet l'hypothèse que le système immunitaire de l'hôte peut prévenir le développement de tumeurs. Cette hypothèse a ensuite été longtemps abandonnée. En 1953, Gross et Foley montrent l'efficacité contre les sarcomes d'une vaccination avec des extraits de tumeur chez la souris. En 1970, Burnet formule l'hypothèse que des néoantigènes tumoraux induisent une réaction immunitaire.

Il faudra attendre le début des années 2000, avec les modèles murins génétiquement modifiés, pour que Robert Schreiber démontre, en 2001, dans un modèle de sarcome induit par le méthylcholanthrène, que l'immunodéficiência favorise la croissance des tumeurs [1]. Chez l'homme, les trithérapies antirétrovirales permettent alors d'observer l'augmentation d'incidences de cancers chez les patients atteints du VIH, à long terme et chez les transplantés d'organes, grâce au succès des immunosuppresseurs et des greffes d'organes.

En 2002, l'équipe de Robert Schreiber développe le concept des trois phases de l'immunosurveillance : élimination-équilibre-échappement [2]. Ainsi, dans le modèle du sarcome induit par le méthylcholanthrène, les souris présentant une absence de lymphocytes B, T et NKT en raison d'une déficiéncie du gène RAG2, ainsi que les souris présen-

tant une déficiéncie de la signalisation de l'interféron gamma présentaient une augmentation de la croissance des tumeurs. Cela montre l'importance du système immunitaire dans le contrôle du développement tumoral.

En même temps, les études montraient que chez les patients immunodéprimés, tels que les greffés rénaux, les cancers notamment viro-induits tels que la maladie de Kaposi, des carcinomes épidermoïdes de la cavité orale ou des muqueuses génitales sont augmentés. À la fin du siècle dernier, les premières études du microenvironnement tumoral montraient également que la présence de lymphocytes infiltrant les tumeurs était un facteur indépendant de survie pour le mélanome de stade clinique précoce. Au début des années 2000, les études de Jérôme Galon et Franck Pagès montraient également que, dans le cancer du côlon, la présence d'une forte densité de cellules CD45RO+ était associée à la survie [3]. C'est ainsi que, en 2011, dans l'article de référence de Cell, "Hallmarks of Cancer", apparaît la capacité du cancer à éviter la destruction par le système immunitaire [4].

Les phases de la réponse immune antitumorale

La réponse immunitaire antitumorale débute par la mort cellulaire immunogène. Elle induit un relargage d'antigènes tumoraux ainsi que l'apparition de signaux de danger. Ceci favorise la présentation des antigènes tumoraux par la cellule présentatrice d'antigène (CPA) aux lymphocytes T. Cette présentation induit l'activation des lymphocytes T, qui vont ensuite converger vers le site tumoral et infiltrer les tumeurs. Les cel-

lules tumorales sont alors reconnues par les lymphocytes T, qui peuvent les détruire.

La peau est fortement infiltrée par des cellules immunitaires, y compris les cellules de Langerhans dans l'épiderme, les cellules dendritiques plasmacytoïdes, les cellules dendritiques du derme et les lymphocytes T. Les kératinocytes et les fibroblastes participent également à la réponse immunitaire. Il a été estimé que 20 milliards de lymphocytes T résident dans la surface cutanée d'un adulte, soit presque deux fois plus que ceux présents dans la circulation [5].

Au moment de la présentation de l'antigène par la CPA aux lymphocytes T, trois signaux sont impliqués : la présentation de l'antigène lui-même par le biais du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), exprimé par la CPA pour l'antigène ; le deuxième signal de costimulation, par exemple l'interaction entre CD28 sur les lymphocytes T et CD80/CD86 sur la CPA ; les cytokines inflammatoires relarguées par la suite par la CPA.

CTLA4 interagit avec CD80/CD86 et entre en compétition avec CD28 pour la liaison à CD80/CD86 sur la cellule présentatrice d'antigène. CTLA4, lorsqu'il est engagé, induit un signal de costimulation négative pour les lymphocytes T. Ainsi, les anti-CTLA4, notamment l'ipilimumab, bloquent l'engagement de CD40 et permettent d'activer les lymphocytes T. Ce sont les premières immunothérapies utilisées dans le mélanome.

Le récepteur PD-1 est également un récepteur de costimulation inhibiteur présent à la surface des lymphocytes T. Lorsqu'il se lie avec le ligand PD-L1 exprimé sur la cellule tumorale, il induit

I Mises au point interactives – Cancérologie cutanée

un signal de costimulation négatif pour les lymphocytes T. Ainsi, les anti-PD-1, tels que le pembrolizumab ou le nivolumab, empêchent l'engagement de ce récepteur et activent la cellule T. De nombreux anticorps monoclonaux inhibiteurs de ce profil ont été développés. Le relatlimab, anti-LAG-3, a démontré son efficacité en combinaison avec le nivolumab dans le mélanome. Les anti-PD1 ou PD-L1 sont également utilisés dans de nombreux cancers cutanés. Ils sont efficaces dans la maladie de Kaposi, mais également dans les carcinomes épidermoïdes et basocellulaires, ainsi que dans le carcinome à cellules de Merkel. En effet, les cancers cutanés sont fréquemment fortement mutés et/ou porteurs de néoantigènes d'origine virale. Dans le cas des cancers viro-induits tels que la maladie de Kaposi ou le carcinome de Merkel viro-induit, et il a été montré que cette charge mutationnelle corrèle avec la présence d'un grand nombre de néo-antigènes, ce qui favorise la réponse à l'immunothérapie du cancer [6].

Immunothérapie au-delà des anticorps inhibiteurs ou antagonistes tels que les anti-PD-1

Il existe également des anticorps, dits "déplétants", qui détruisent la cellule exprimant l'antigène ciblé. Cela se fait généralement par le biais de l'*antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC) des anticorps, qui implique les lymphocytes NK. En effet, l'engagement du récepteur Fc gamma récepteur 3 à la sur-

face des lymphocytes NK par le fragment Fc de l'anticorps thérapeutique induit l'activation du lymphocyte NK, conduisant à la lyse de la cellule tumorale. Le mécanisme de l'ADCP fait intervenir les macrophages et l'engagement de leurs récepteurs aux fragments Fc par le fragment Fc de l'anticorps thérapeutique, induisant la phagocytose de la cellule tumorale. Certains anticorps agissent également par activation du complément. Ces anticorps déplétants sont utilisés notamment en hématologie, mais aussi dans les cancers solides.

De plus, il existe aujourd'hui des anticorps conjugués à des molécules de chimiothérapie, tels que le brentuximab vedotin, utilisé dans les lymphomes T cutanés exprimant CD30. Lorsque l'anticorps anti-CD30 est internalisé par la cellule cible exprimant l'antigène CD30, il induit le relargage d'une molécule de chimiothérapie, provoquant ainsi l'apoptose de la cellule cible.

Sont également développés les *bi-specific T-cell engagers* (BiTEs), tels que les anti-CD19/CD3. Ils engagent à la fois l'antigène tumoral CD19 sur les lymphocytes B tumoraux (cellule cible) et le récepteur CD3 des lymphocytes T (cellule effectrice), provoquant une réponse immunitaire ciblée.

Il est important de mentionner l'avènement de la thérapie cellulaire avec les *chimeric antigenic receptor T-cells* (CAR-T cells), qu'elles soient autologues ou allogéniques. Ces lymphocytes T sont génétiquement modifiés pour reconnaître un antigène tumoral spécifique et

s'activer fortement lorsqu'ils se lient à cet antigène. Ils sont autorisés dans le traitement de certaines hémopathies malignes comme les lymphomes B, la leucémie aiguë lymphoblastique B, le myélome, et sont en développement pour de nombreuses autres hémopathies, ainsi que dans divers cancers solides et maladies inflammatoires.

L'immunothérapie antitumorale est donc un champ dynamique qui occupe un espace croissant dans la prise en charge thérapeutique de nos patients atteints de cancers.

BIBLIOGRAPHIE

1. SHANKARAN V, IKEDA H, BRUCE AT *et al.* IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature*, 2001;410:1107-1111.
2. DUNN GP, OLD LJ, SCHREIBER RD. The three Es of cancer immunoeediting. *Annu Rev Immunol*, 2004;22:329-360.
3. PAGÈS F, BERGER A, CAMUS M *et al.* Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2005;353:2654-24-666.
4. HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011;144:646-674.
5. CLARK RA, CHONG B, MIRCHANDANI N *et al.* The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol*, 2006;176:4431-4439.
6. SCHUMACHER TN, SCHREIBER RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*, 2015;348:69-74.

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

taltz[®]
(ixékizumab)
injectable

PLUS DE 175 000
PATIENTS

traités en post-commercialisation
dans le monde ⁽¹⁾

6

PLUS DE 6
ANS D'AMM
en France*

5

5 INDICATIONS
psoriasis en plaques,
rhumatisme psoriasique
et spondyloarthrites
axiales ⁽²⁾

FORMULATION
SANS CITRATE
DISPONIBLE

PSORIASIS EN PLAQUES

Taltz[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. ⁽²⁾

La Commission considère que TALTZ[®] (ixékizumab) est un traitement systémique de 2^e ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1^{re} ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. ⁽³⁾

Taltz[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant à partir de 6 ans et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg et l'adolescent qui nécessitent un traitement systémique. ⁽²⁾

Non remboursable et non agréé aux collectivités dans cette indication à la date du 30/01/2023.

RHUMATISME PSORIASIQUE

Taltz[®], seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) (voir rubrique 5.1). ⁽²⁾

Compte tenu de l'absence de démonstration de la supériorité de l'ixékizumab par rapport à l'adalimumab (anti-TNF) sur un critère de jugement purement articulaire et du recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance avec cette classe de médicament, la Commission considère que chez les patients atteints d'un rhumatisme psoriasique actif en échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^e ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de TALTZ (ixékizumab) se situe donc principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3^e ligne et plus). En l'absence de comparaison directe de l'ixékizumab aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (anti-interleukines et anti-JAK), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. ⁽⁴⁾

SPONDYLOARTHrites AXIALES

Spondylarthrite ankylosante (spondylarthrite axiale radiographique) : Taltz[®] est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel. ⁽²⁾

Spondylarthrite axiale non radiographique : Taltz[®] est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). ⁽²⁾

La place de Taltz[®] (ixékizumab) dans le traitement des patients atteints de spondylarthrite axiale non radiographique et de spondylarthrite ankylosante actives, ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en 2^e intention après échec des anti-TNF, compte tenu :

- de l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable, ne permettant pas de préciser sa place par rapport à ces derniers en 1^{re} intention, et alors que l'étude COAST-V avait prévu un groupe de traitement par adalimumab,
- et du besoin thérapeutique identifié chez ces patients compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre-indications et d'intolérance aux anti-TNF. ⁽⁵⁾

TALTZ[®] est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2^e alinéa du code de la Sécurité Sociale)
et sa prescription doit se faire dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

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

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE : Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne, en rhumatologie ou en pédiatrie.

Dans le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte, des spondyloarthrites axiales radiographiques et non radiographiques et du rhumatisme psoriasique, Taltz[®] est remboursé par la Sécurité Sociale à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la FIT) et agréé aux collectivités.

* date d'AMM : 25 avril 2016.

1. PSUR 08 période du 23 mars 2020 au 22 mars 2021. 2. Résumé des caractéristiques du produit Taltz[®]. 3. Taltz[®] : Avis de la Commission de Transparence du 11 juillet 2022. 4. Avis de la Commission de la Transparence du 19 mai 2021. 5. Taltz[®] : Avis de la Commission de la Transparence du 16 Septembre 2020.

LILLY France S.A.S.

24, boulevard Vital Bouhot - CS 50004 - 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex - Tél : 01 55 49 34 34
Société par Actions Simplifiée au capital de 375 713 701 € - RCS 609 849 153 R.C.S. Nanterre

Lilly

Mises au point interactives – Cancérologie cutanée



C. ROBERT
Service Dermatologie,
Hôpital Gustave-Roussy
et Université Paris-
Saclay, VILLEJUIF.

Actualités sur la prise en charge du mélanome

La prise en charge du mélanome s'est considérablement modifiée depuis ces 12 dernières années.

L'un des progrès majeurs découle de la découverte d'une mutation somatique du gène codant pour la sérine-thréonine kinase BRAF dans environ 50 % des mélanomes. Cette mutation active de façon constitutive la voie des MAP-kinases. Elle a été à l'origine du développement des thérapies ciblées dirigées contre cette enzyme BRAF mutée, puis dans un deuxième temps de l'augmentation de la puissance de ce traitement ciblé en combinant les anti BRAF avec des anti-MEK. À ce jour, la combinaison anti-BRAF + anti-MEK nous permet d'obtenir 70 % de réponses objectives chez les patients atteints de mélanome métastatique. En revanche, ces traitements, bien que très efficaces en termes de réponse clinique, ont une durée d'efficacité limitée dans le temps. La survie sans progression est d'environ 15-18 mois, et les résistances sont difficiles à combattre lorsqu'elles surviennent.

La deuxième stratégie gagnante qui a ensuite révolutionné le monde oncologique au-delà du mélanome repose sur l'utilisation d'anticorps bloquant les points de contrôle immunitaires PD1 et/ou CTLA-4 ou LAG-3, dits *Immune-checkpoint inhibitors* (ICI).

Les ICI sont les traitements qui permettent d'obtenir les survies les plus lon-

gues avec 50 % de patients en vie 6 ans et demi après le début du traitement.

Par ailleurs, il est parfois possible d'interrompre le traitement chez les patients qui ont une bonne réponse. En revanche, la combinaison des ICI ipilimumab + nivolumab, qui est la plus efficace, est un régime toxique qui active de façon non spécifique le système immunitaire. Il est impératif que les médecins prescripteurs et les patients qui reçoivent ces traitements, soient extrêmement bien informés du risque de survenue d'effets secondaires auto-immuns potentiellement graves et que la prise en charge de ces effets secondaires soit précoce et appropriée.

La question de la séquence des traitements chez les patients atteints de mélanome métastatique est importante. On sait depuis quelques années que, même chez les patients porteurs d'une mutation de BRAF, il est préférable de débiter le traitement par une immunothérapie plutôt que par un traitement anti-BRAF + anti-MEK. Effectivement, un essai clinique randomisé, a démontré un bénéfice indiscutable de la séquence immunothérapie, puis, en cas de progression, thérapie ciblée par rapport à la séquence inverse. La seule situation où l'on débute un traitement par thérapie ciblée chez les patients métastatiques s'applique aux patients ayant une maladie très avancée et menaçant rapidement le pronostic vital. Effectivement, les thérapies ciblées ont un effet plus rapide et seront donc préférées dans ces situations critiques.

Les traitements développés dans les stades métastatiques ont également été développés en prévention de l'apparition de métastases chez les patients atteints de stade III opérés. Dans ces

situations, un traitement de 1 an par anti-PD1 seul ou anti-BRAF dabrafenib D + anti-MEK trametinib ont tous deux démontré une efficacité en termes de diminution significative de la récurrence.

Les mélanomes de stades IIB et IIC, c'est-à-dire les mélanomes > 2 mm avec ulcération ou > 4 mm, sont également assortis d'un risque de récurrence important et peuvent aussi bénéficier d'un traitement adjuvant après la résection par immunothérapie anti-PD1 pendant 1 an.

Les traitements systémiques par immunothérapie vont également très prochainement s'administrer de façon encore plus précoce, en contexte néoadjuvant chez des patients atteints d'un mélanome de stade III, avec des lésions macroscopiques opérables. De nombreux essais ont démontré que l'immunothérapie prescrite avant la chirurgie : entre une et trois injections d'anticorps anti-PD-1, ou encore la combinaison avec l'anti-CTLA-4, permettaient d'obtenir des taux de réponse pathologique significatifs. Cela signifie que, dans la pièce opératoire, on ne retrouve plus ou très peu de cellules tumorales viables dans un nombre important de cas (plus de 50 % des cas). Un essai randomisé de phase II a récemment été publié dans le *New England, Journal of Medicine*, démontrant que cette approche néoadjuvante était préférable au traitement adjuvant chez les patients avec mélanome de stade III macroscopique. Dans le bras néoadjuvant, les patients recevaient trois injections de pembrolizumab (anti-PD-1) avant la chirurgie, puis ils poursuivaient le traitement après la chirurgie en adjuvant. Dans l'autre bras de traitement, les patients ne recevaient le traitement qu'après la chirurgie, c'est-à-dire dans le cadre du traitement standard adjuvant.

Dans les deux cas, les patients recevaient le même nombre d'injections d'anti-PD-1 sur une durée totale de 1 an. Cet essai a démontré un net bénéfice de la prise en charge néoadjuvante avec des récurrences significativement moins fréquentes. Un essai de phase III est en cours, et il est très probable que cette stratégie néoadjuvante sera bientôt le nouveau standard de traitement.

Il existe par ailleurs de nombreuses perspectives prometteuses. L'une repose sur l'administration de lymphocytes extraits des métastases, amplifiés *ex-vivo* et réinjectés aux patients. Nous disposons maintenant d'un essai randomisé qui a montré la supériorité de cette

approche par rapport au traitement par ipilimumab dans le cas de mélanomes métastatiques. Il existe également des vaccins thérapeutiques qui peuvent être développés de façon personnalisée. Ils peuvent donc être spécifiquement adaptés à la tumeur d'un patient exprimant certains néo-antigènes tumoraux. Un vaccin ARN de Moderna, reposant sur l'administration d'ARNs vaccinaux codant pour des néo-épitopes, spécifique de chaque patient en association avec un anti-PD1, a donné des résultats extrêmement prometteurs vs l'anti-PD1 seul en contexte adjuvant. Un essai de phase III est en cours pour confirmer ces données. Enfin, d'autres stratégies sont en cours de développement, notam-

ment des agents bispécifiques capables de recruter des lymphocytes sur les sites tumoraux et qui sont actuellement évalués chez les patients ne répondant pas aux traitements standards.

Au total, le paysage thérapeutique du mélanome se modifie et s'améliore de façon continue depuis ces dernières années pour le bénéfice des patients et le bonheur des dermatologues.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants: Consultant pour Roche, Sanofi, Pierre-Fabre, MSD, Novartis, Merck, Pfizer, Astra-Zeneca, Sun pharma. Co-fondatrice de Ribonexus.

Mises au point interactives – Cancérologie cutanée



A. BLOM-FILY
Service de dermatologie,
hôpital Ambroise-Paré,
BOULOGNE-BILLANCOURT.

Le carcinome à cellules de Merkel et autres cancers rares : ce qu'il faut savoir

Carcinome à cellules de Merkel

1. Incidence

Le carcinome à cellules de Merkel est rare. Il atteint presque exclusivement les patients caucasiens. Son incidence est en augmentation rapide depuis plusieurs années dans tous les pays développés. En France, l'incidence standardisée est actuellement estimée à 0,4 pour 100 000 personnes/an.

2. Clinique

Le carcinome à cellules de Merkel est plus fréquent chez l'homme que chez la femme et se localise préférentiellement à l'extrémité céphalique ou aux membres supérieurs, plus rarement aux membres inférieurs ou au tronc. L'aspect clinique de la tumeur est très variable : il peut s'agir d'une tumeur violacée exophytique, parfois saignotante, ou à l'inverse d'une masse sous-cutanée avec une peau normale en regard. Par analogie avec les critères ABCDE du mélanome, le sigle AEIOU a été proposé pour définir les caractéristiques cliniques principales du carcinome à cellules de Merkel [1] :

- A pour asymptomatique (tumeur habituellement indolore) ;
- E pour évolution (tumeur augmentant rapidement en taille) ;
- I pour immunosuppression (environ 10 % des patients sont immunodéprimés, le risque de développer un carcinome à cellules de Merkel est multiplié

par 10 en cas de greffe d'organe, par 13 en cas de séropositivité VIH et par 30 en cas de leucémie lymphoïde chronique) ;

- O pour *old age* (âge médian au diagnostic de 75 ans) ;
- U pour UV (la majorité des lésions surviennent en peau photo-exposée).

Dans environ 10 % des cas, aucune tumeur primitive cutanée n'est retrouvée, le diagnostic étant alors posé sur une métastase ganglionnaire.

3. Étiopathogénie

Environ 80 % des carcinomes à cellules de Merkel en Europe et en Amérique du Nord sont associés au *Merkel cell polyomavirus* (MCPyV). Ce nouveau virus, décrit pour la première fois en 2008 [2], est présent de façon normale sur la peau saine de la majorité des sujets adultes. Sous l'effet de stimuli mal élucidés, le génome viral intègre de façon clonale l'ADN d'une cellule hôte et exprime l'antigène sT et une forme tronquée de l'antigène LT. Ces deux oncoprotéines virales perturbent les mécanismes du cycle cellulaire (notamment en inactivant Rb), entraînant la prolifération tumorale. Dans la minorité de carcinomes à cellules de Merkel MCPyV-négatifs (15-20 %), la tumorigenèse est probablement médiée par des altérations de plusieurs voies de signalisation cellulaire (PI3K/AKT, TP53, etc.) par le biais de mutations UV-induites multiples.

4. Prise en charge initiale

Tout patient présentant un carcinome à cellules de Merkel doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Il existe en France un réseau

national pour la prise en charge des carcinomes à cellules de Merkel, le réseau CARADERM, avec des centres experts référents dans chaque région (www.caraderm.org).

Les recommandations de prise en charge ont été récemment remises à jour par l'*European Association of Dermatology Oncology* (EADO) [3]. Un examen clinique complet comprenant la palpation des aires ganglionnaires doit être pratiqué. Un bilan d'extension comprenant une échographie ganglionnaire et un scanner thoraco-abdomino-pelvien, ou un PET-scanner, est également recommandé. Une exérèse élargie de la tumeur doit être réalisée avec marges de 1 cm allant en profondeur jusqu'au fascia. En l'absence d'adénopathie palpable, une recherche du ganglion sentinelle doit être proposée dans le même temps opératoire, celui-ci étant envahi dans près d'un tiers des cas, même en cas de primitif de petite taille. En cas d'adénopathie macroscopique, un curage ganglionnaire est recommandé.

Dans tous les cas, le traitement chirurgical doit être complété par une radiothérapie adjuvante du site du primitif, associée à une irradiation de l'aire de drainage ganglionnaire en cas de ganglion sentinelle positif. La radiothérapie de l'aire de drainage ganglionnaire doit également être discutée au décours du curage ganglionnaire pour adénopathie macroscopique.

Le suivi clinique sera adapté au stade de la maladie et sera complété dans tous les cas par une échographie ganglionnaire (trimestrielle dans les stades III, semestrielle dans les stades I-II) et éven-

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 résecable 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.



I Mises au point interactives – Cancérologie cutanée

tuellement par un scanner corps entier (semestriel dans les stades III).

Aucun examen sanguin n'a démontré un intérêt dans le bilan d'extension et le suivi du carcinome à cellules de Merkel. À l'avenir, il est possible que les dosages des cellules tumorales circulantes et/ou des anticorps contre les antigènes T de MCPyV puissent être des éléments de pronostic et de suivi (non validés actuellement et disponibles uniquement dans les centres spécialisés).

5. Traitement des stades avancés

Dans le carcinome à cellules de Merkel au stade métastatique, la chimiothérapie (sels de platine + VP16) est efficace (55 % de réponses), mais avec un échappement rapide (3 mois environ) et une toxicité non négligeable dans cette population âgée.

Le lien étroit entre immunité cellulaire et réponse antitumorale dans cette pathologie (évolution plus agressive chez les patients immunodéprimés, pronostic plus favorable des stades III en cas de régression spontanée de la tumeur primitive, meilleure survie en cas de présence de lymphocytes T-CD8+ intratumoraux) a logiquement amené à proposer un traitement par immunothérapie dans cette indication. L'anti-PDL1 avelumab, utilisé chez 88 patients ayant un carcinome à cellules de Merkel avancé en 2^e ligne (après échec de la chimiothérapie) obtient un taux de réponse objective de 33 % (11 % de réponses complètes) et une survie globale à 2 ans de 36 % [4]. En 1^{re} ligne, le taux de réponse objective atteint 40 % et la survie globale à 1 an est de 60 %. L'anti-PD1 pembrolizumab proposé en 1^{re} ligne dans 50 cas de carcinome à cellules de Merkel avancé a montré quant à lui un taux de réponse objective de 58 % (30 % de réponses complètes) et une survie globale de 66 % à 2 ans [5]. Un autre anti-PD1 nommé rétifanlimab a également montré des résultats préliminaires encourageants avec un taux de réponse objective à 51 % en 1^{re} ligne et une survie sans récurrence de 65 % à 6 mois.

Plus récemment, l'association d'immunothérapies par ipilimumab (anti-CTLA4) et nivolumab (anti-PD1) a également été proposée dans les stades avancés avec une efficacité certaine, mais le taux de réponse est très variable selon les essais et la toxicité élevée. Enfin, comme dans le mélanome, plusieurs essais d'immunothérapie adjuvante et néo-adjuvante viendront certainement modifier nos pratiques futures. Actuellement en France, les options dans le traitement des stades avancés restent cependant limitées, hors essais cliniques, car seul l'avelumab a obtenu l'AMM et son remboursement n'est disponible qu'en 2^e ligne.

■ Carcinomes annexiels cutanés

1. Généralités

Il existe plus d'une cinquantaine de sous-types de carcinomes annexiels cutanés, qu'ils dérivent de la glande sébacée, de la glande sudorale ou du follicule pileux. L'évolution complexe des dénominations et classifications rend difficile la standardisation de leur prise en charge. De plus, leur présentation clinique est souvent non spécifique et l'histoire naturelle très variable selon le type histologique et le patient. Enfin, l'étude histologique nécessite une expertise hyperspécialisée, afin d'établir un diagnostic exact sur le spectre bénin-malin. Il en résulte que la prise en charge des patients est variable selon le niveau d'expertise histologique et clinique.

En cas de biopsie partielle, le diagnostic de tumeur annexielle est souvent provisoire et le sous-type et grade de malignité indéterminés. La situation clinique étant rarement rapidement évolutive et/ou grave, il est indispensable de savoir prendre son temps. Une exérèse complète de la lésion et un avis d'expert clinique et pathologiste permettra de décider de la prise en charge adaptée.

2. Réseau CARADERM

Comme cela a été évoqué ci-dessus, le réseau CARADERM compte des centres experts référents dans chaque région. La plupart de ces centres comprend un expert pathologiste. Quelle que soit la tumeur annexielle maligne évoquée pour un patient, il est recommandé de faire relire systématiquement les lames histologiques par un expert pathologiste CARADERM et d'adresser le patient à la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) régionale pour tumeurs cutanées rares. CARADERM organise également des RCP de recours nationales pour les cas les plus complexes.

Une analyse des relectures réalisées par les experts pathologistes du réseau CARADERM a été publiée récemment [6]. Sur 2 372 cas de tumeurs annexielles relues, 21 % ont donné lieu à une modification du diagnostic histologique. 60 % de ces diagnostics discordants concernaient les tumeurs de la glande sudorale, et parmi ceux-ci, 13 % étaient discordants sur le caractère bénin ou malin de la lésion.

3. Avancées thérapeutiques

Aucun traitement consensuel n'existe actuellement pour les carcinomes annexiels cutanés avancés et/ou métastatiques. Dans le cadre du programme "AcSé Immunothérapie et cancers rares", lancé en mai 2017 par UNICANCER, un accès sécurisé au nivolumab (anti-PD1) a pu être autorisé pour certains cas de carcinomes annexiels, après validation en RCP nationale de recours CARADERM. Onze patients ont ainsi été traités pour un carcinome trichoblastique avancé ayant échappé à un ou plusieurs traitements antérieurs, dont la chimiothérapie et/ou les inhibiteurs de la voie *sonic hedgehog* [7]. Les résultats sont prometteurs, avec un taux de contrôle de la maladie de 64 % à 12 semaines de traitement et une survie globale de 80 % à 12 mois. Il reste à savoir si ces bonnes réponses seront confirmées dans d'autres sous-types tumoraux.

BIBLIOGRAPHIE

1. HEATH M, JAIMES N, LEMOS B *et al.* Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol*, 2008;58:375-81.
2. FENG H, SHUDA M, CHANG Y *et al.* Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*, 2008;319:1096-100.
3. GAUCI ML, ARISTEI C, BECKER JC *et al.* Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2022. *Eur J Cancer*, 2022;171:203-231.
4. KAUFMAN HL, RUSSELL JS, HAMID O *et al.* Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*, 2018;6:7.
5. NGHIEM P, BHATIA S, LIPSON EJ *et al.* PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2016;374:2542-2552.
6. BATTISTELLA M, BALME B, JULLIE ML *et al.* Impact of expert pathology review in skin adnexal carcinoma diagnosis: Analysis of 2573 patients from the French CARADERM network. *Eur J Cancer*, 2022;163:211-221.
7. TOULEMONDE E, CHEVRET S, BATTISTELLA M *et al.* Safety and efficacy of the anti-PD1 immunotherapy with nivolumab in trichoblastic carcinomas. *Cancer Immunol Immunother*, 2023;72:2649-2657.

L'auteur a déclaré le lien d'intérêt suivant : consultante pour Merck.

Le baricitinib en première intention dans la pelade sévère de l'adulte

Le baricitinib (Olumiant), inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK) développé par le laboratoire Lilly, vient d'obtenir un avis favorable de la Commission de la Transparence, pour un remboursement dans le traitement en première intention de la pelade sévère de l'adulte

Cet avis favorable repose sur les données issues du programme BRAVE-AA. Il englobe une étude adaptative de phase II/III (BRAVE-AA1) et une étude de phase III (BRAVE-AA2) visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du baricitinib dans le traitement de la pelade sévère.

Le baricitinib a démontré son efficacité dans le traitement de la pelade sévère, sur la base des critères suivants :

- les résultats du critère d'évaluation principal ont montré à la semaine 36 une augmentation significative de la proportion de patients atteignant un score SALT ≤ 20, démontrant une amélioration notable de la couverture du cuir chevelu ;
- les résultats sur les principaux critères d'évaluation secondaires hiérarchisés à la semaine 36 ont montré une efficacité à la dose de 4 mg sur la repousse des sourcils et des cils.

Selon le RCP, les effets indésirables du baricitinib les plus fréquemment rapportés sont l'augmentation du LDL-cholestérol (26 %), les infections des voies respiratoires supérieures (16,9 %), les céphalées (5,2 %), l'herpès simplex (3,2 %) et les infections des voies urinaires (2,9 %). Les effets indésirables graves sont les infections telles que le zona et la pneumonie.

R.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Lilly

Mises au point interactives – Cancérologie cutanée



J.-L. PERROT
PhD MD Service
de Dermatologie-
Allergologie-Oncologie,
CHU SAINT-ETIENNE.
Laboratoire de Tribologie
des Systèmes UMR
CNRS 5513, laboratoire
Hubert Curien UMR
CNRS 5516

Généralités

L'intelligence artificielle (IA), ou plutôt les différents algorithmes qui constituent cette branche en pleine évolution des mathématiques, est d'autant plus sujette à la création de fantasmes, positifs ou négatifs, qu'il s'agit d'une discipline complexe nécessitant des compétences en mathématique de niveau supérieur pour en comprendre les mécanismes intimes et donc partagées par une partie très limitée de la population médicale. Toutefois, il n'est pas nécessaire d'être un spécialiste de l'optique pour analyser une dermatoscopie, même si le parcours de la lumière issue de la source lumineuse vers sa cible puis de la cible vers le capteur est tout sauf trivial dans sa compréhension fine de la physique de l'optique.

Le Parlement européen a défini l'IA comme "la capacité d'un programme informatique à effectuer des tâches ou des processus de raisonnement que nous associons habituellement à l'intelligence chez un être humain". Il s'agit d'une définition de l'intelligence artificielle très large dans son acception. L'IA procède d'algorithmes transcrits en programmes informatiques ayant une capacité à travailler de manière autonome, émulant la cognition et la compréhension humaine afin de développer des modèles prédictifs. De manière très schématisée, il existe plusieurs catégories d'IA de complexités différentes. Un type d'IA que l'on pourrait qualifier comme la plus

Intelligence artificielle en oncodermatologie

simple, dite "intelligence assistée", dont l'objectif est la réalisation de tâches limitées et bien identifiées : par exemple, un algorithme dont la fonction est de calculer une moyenne, un écart type. Plus complexe est l'IA de type "intelligence autonome". Il s'agit d'un outil qui permet de "générer" de l'intelligence humaine et d'agir par lui-même. Par exemple, des dispositifs capables d'identifier l'algorithme parmi un ensemble d'algorithmes, le plus approprié à utiliser pour résoudre un problème de décision. Ces dispositifs peuvent être mis en application dans les véhicules sans conducteur. Autre forme d'IA, le *machine learning* qui est une approche moderne pour créer des algorithmes intelligents qui savent apprendre par eux-mêmes pour s'améliorer, à la différence des algorithmes classiques. Les champs possibles de l'IA sont nombreux. À titre d'exemple, on peut citer le diagnostic précoce, l'auto-soin, la prévention, le bien-être, l'aide à la décision clinique, la prestation de soins, la gestion des soins chroniques...

IA et dermatologie

La dermatologie a le potentiel pour jouer un rôle de pionnier dans l'utilisation de l'IA. En effet, en plus de générer de la donnée anamnestique ou clinique, comme toutes les disciplines médicales, la dermatologie a la capacité de produire des images à des échelles différentes (photos macroscopiques et dermatoscopiques mais aussi, demain, imagerie macroscopique 3D, dermatoscopie magnifiée, imagerie microscopique *in vivo* et *ex vivo* en LC OCT et microscopie confocale, imagerie spectrale...). La dermatoscopie a été le premier grand champ de développement de l'IA en dermatologie. Ainsi, dès aujourd'hui

des fabricants de dermatoscopes proposent, dans le cadre d'une utilisation hors protocole d'étude, des outils d'IA. Au niveau mondial, les affections cutanées étaient, en 2010, la quatrième cause de morbidité non fatale et concernait aussi bien les pays à revenu élevé qu'à faible revenu [1]. Or, la pénurie de compétences dermatologiques fait que la plupart des affections dermatologiques sont prises en charge par des non-dermatologues et donc la précision du diagnostic reste souvent faible. L'IA est ainsi envisagée comme pouvant améliorer les performances du système de santé existant en optimisant les compétences des non-dermatologues. Ainsi, un système de *Deep learning* entraîné pour identifier 26 dermatoses, soit, dans cette étude, 80 % des diagnostics des affections identifiées en soins primaires, a procédé à l'étude rétrospectivement de photographies de télédermatologie issues de 17 sites différents. Après intégration d'une base d'apprentissage de 16 114 cas (photographies et données cliniques), dont 963 cas préalablement extraits ont été testés par l'IA. L'IA a été non inférieure à six dermatologues : taux de fiabilité de l'IA 0,66 vs 0,63 pour dermatologue. L'IA a été supérieure à six médecins généralistes et six infirmières praticiennes : taux de fiabilité MG : 0,44, infirmières de pratique avancée : 0,40 [2]. Toutefois, si la précision de l'IA était maximale lorsque le nombre de diagnostics à retenir et classer était de 3, la précision était moindre lorsque 26 classes devaient être prises en compte. Une autre étude a montré que lorsque des médecins généralistes bénéficiaient de l'aide de l'IA, l'augmentation de la concordance des diagnostics était de 10 % (IC95 % : 8 %-11 % ; $P < 0,001$), passant de 48 % à 58 %. De même pour les infirmières de pratique avancée, dont la concordance des diagnostics

était augmentée par l'apport de l'IA de 12 % (IC95 % ; 10 %-14 % ; $P < 0,001$), passant de 46 % à 58 %. Inversement, les demandes d'avis dermatologiques ont diminué de 3 % (IC95 % ; 1 % - 4 %) pour les deux populations étudiées [3].

■ IA en oncodermatologie

La seule méta-analyse évaluant l'apport du diagnostic de dermatoscopie par IA, datant de 2018, a montré que tous les types d'IA font preuve d'une grande sensibilité dans des populations de patients très sélectionnées [4]. Elle a toutefois conclu que l'IA pourrait s'avérer utile pour compléter le diagnostic d'un spécialiste afin de minimiser le risque de passer à côté du diagnostic de mélanome.

Cependant, les bases de données étaient trop restreintes pour permettre de savoir si les résultats des études portant sur les performances des algorithmes d'IA analysés se traduisent par une prise de décision clinique différente dans la pratique. Reste que les données disponibles sur l'utilisation de l'IA en milieu communautaire, ou pour la détection des cancers des kératinocytaires, sont insuffisantes. Cette étude concluait que des études comparatives prospectives seront nécessaires pour évaluer l'utilisation de l'IA en tant qu'aide au diagnostic, par comparaison avec la dermoscopie en face-à-face, et dans des populations de patients représentatives.

Le dermatologue n'a, en effet, pas à choisir entre un nombre limité de classes thérapeutiques.

En outre, l'IA est déjà utilisée par les systèmes commercialisés de cartographies corps entier utilisées, notamment dans les centres experts pour le suivi des patients à haut risque de mélanomes ou encore des dispositifs d'imagerie macroscopique 3D.

L'IA en dermatologie pourra trouver sa place dans de multiples autres indications que l'analyse des images macroscopiques ou de dermatoscopie. Ainsi, au cours la chirurgie de Mohs, adaptée à la microscopie confocale *ex vivo*, l'IA peut être une aide à la caractérisation du carcinome basocellulaire [5]. Là encore, il s'agit d'un système déjà commercialisé. En LC OCT, l'IA peut être utilisée pour caractériser la taille et la compacité des noyaux des kératinocytes, mais aussi pour les positionner au sein de l'épiderme, ce qui permet de caractériser l'épiderme sain [6], ainsi que les carcinomes épidermoïdes invasifs *in situ* ou les kératoses actiniques [7]. L'IA pourra être un outil majeur de l'aide à l'analyse des images spectrales et tout particulièrement de la spectrométrie Raman, dont l'analyse est particulièrement ardue et nécessite une hyperspécialisation. Ainsi, une équipe a pu montrer qu'il a été possible de caractériser des cellules en culture de mélanome et de définir celles mutées BRAF des non mutées BRAF, grâce à l'analyse du spectre, au moyen d'un algorithme d'IA [8].

and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*, 2014;134:1527-1534.

- LIU Y, JAIN A, ENG C *et al*. A deep learning system for differential diagnosis of skin diseases. *Nat Med*, 2020;26:900-908.
- JAIN A, WAY D, GUPTA V *et al*. Development and assessment of an artificial intelligence-based tool for skin condition diagnosis by primary care physicians and nurse practitioners in teledermatology practices. *JAMA Netw Open*, 2021;4:e217249.
- FERRANTE DI RUFFANO L, TAKWOINGI Y, DINNES J *et al*. Computer-assisted diagnosis techniques (dermoscopy and spectroscopy-based) for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst rev*, 2018;12:CD013186.
- SENDÍN-MARTÍN M, LARA-CARO M, HARRIS U *et al*. Classification of basal cell carcinoma in *ex vivo* confocal microscopy images from freshly excised tissues using a deep learning algorithm. *J Invest Dermatol*, 2022;142:1291-1299.
- CHAUVEL-PICARD J, BÉROT V, TOGNETTI L *et al*. Line-field confocal optical coherence tomography as a tool for three-dimensional *in vivo* quantification of healthy epidermis: a pilot study. *J Biophotonics*, 2022;15:e202100236.
- FISCHMAN S, PÉREZ-ANKER, TOGNETTI L *et al*. Non-invasive scoring of cellular atypia in keratinocyte cancers in 3D LC-OCT images using Deep learning. *Sci Rep*, 2022;12:481.
- BARIA E, CICCHI R, MALENTACCHI F *et al*. Supervised learning methods for the recognition of melanoma cell lines through the analysis of their Raman spectra. *J Biophotonics*, 2021;14:e202000365.

BIBLIOGRAPHIE

- RODERICK JH, JOHNS NE, WILLIAMS HC *et al*. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: membre fondateur de la société d'intelligence artificielle Torus Actions: Solutions d'Intelligence Artificielle.

Questions flash – Cancérologie cutanée

Kératoses pré-épithéliomateuses : quelle prise en charge ?

→ J.-M. AMICI

Service de Dermatologie et Dermatologie pédiatrique, CHU BORDEAUX.

Les kératoses actiniques (KA) ont une présentation clinique multiforme mais une rugosité constante et beaucoup se palpent plus qu'elles ne se voient. Elles surviennent en zone photo-exposée et leur incidence double tous les 10 ans de façon proportionnelle au vieillissement de la population [1]. Leur risque de progression vers un carcinome épidermoïde invasif pour des lésions individuelles varie de 0,025 % à 16 % par an, avec un risque de 10 % à 10 ans. Les KA sont retrouvées comme précurseur de 60 % des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) [2]. Induites par la dose totale d'UV cumulés elles sont multiples, visibles et invisibles, en champs de cancérisation sur ces zones photo-exposées que sont le front et le crâne glabre. Il apparaît logique de traiter ces zones afin de minimiser le risque de progression vers un CEC.

Kératoses actiniques en champs de cancérisation : quelle est la meilleure option thérapeutique (fig. 1) ?

- la cryothérapie ;
- les traitements topiques des KA :
 - 5-FU 5 % ,
 - 5-FU 4 % ,
 - imiquimod 5 % ,
 - imiquimod 3,75 % ;
- photothérapie dynamique (PDT) conventionnelle ;
- *daylight*-PDT (D-PDT) ;
- D-PDT *indoor* avec lumière blanche ;
- PDT intensifiée ;
- laser ;
- chirurgie.

La cryothérapie

La cryothérapie constitue le traitement de première intention des KA selon les recommandations de la Société française de Dermatologie (SFD), en 2009. Elle s'adresse aux kératoses actiniques isolées. C'est une technique simple, rapide, peu coûteuse mais non standardisée, opérateur dépendante, douloureuse et pouvant générer des séquelles hypopigmentées. Elle présente un taux de récurrences élevé : 72 % à 1 an, conduisant à la répétition des séances [3].

5-FU

Le 5-FU 5 % obtient des taux de rémission complète (RC) variant de 43 à 96 % à 3 mois [3]. Un essai clinique multicentrique randomisé a démontré la supériorité à 12 mois après la fin du traitement. La probabilité cumulative de ne pas connaître d'échec thérapeutique était significativement plus élevée chez les patients ayant reçu du 5-FU 5 % (74,7 %) que chez ceux ayant reçu un autre traitement (imiquimod 53,9 %, PDT-MAL 37,7 % ou mébustate d'ingénol 28,9 %) [4]. Le 5-FU 4 % obtient 75 % de RC à 1 mois [5].

Diclofénac de Na 3 %

Cet anti-inflammatoire obtient 31 à 47 % de RC à 3 mois, au prix d'effets secondaires, et est le plus faiblement recommandé par la SFD en 2009 [6].

Imiquimod

Le taux de réponses complètes à 3 mois varie de 47 à 75 % selon les études [7, 8], au prix d'une réaction inflammatoire et croûteuse attendue, qui signe l'efficacité du traitement. L'imiquimod dosé 3,75 % a démontré son efficacité *versus* placebo après cryothérapie avec 30,2 % de RC à la semaine 26 [9].

Tirbanibuline

La tirbanibuline est en cours d'évaluation. Un essai randomisé en double aveugle *versus* placebo rapporte une réponse complète chez 49 % des patients à 2 mois après traitement et 72 % de réponses partielles, *versus* respectivement 9 % et 18 % avec le placebo ($p < 0,001$) [10].

PDT conventionnelle

La photothérapie dynamique induit une nécrose cellulaire sélective avec respect

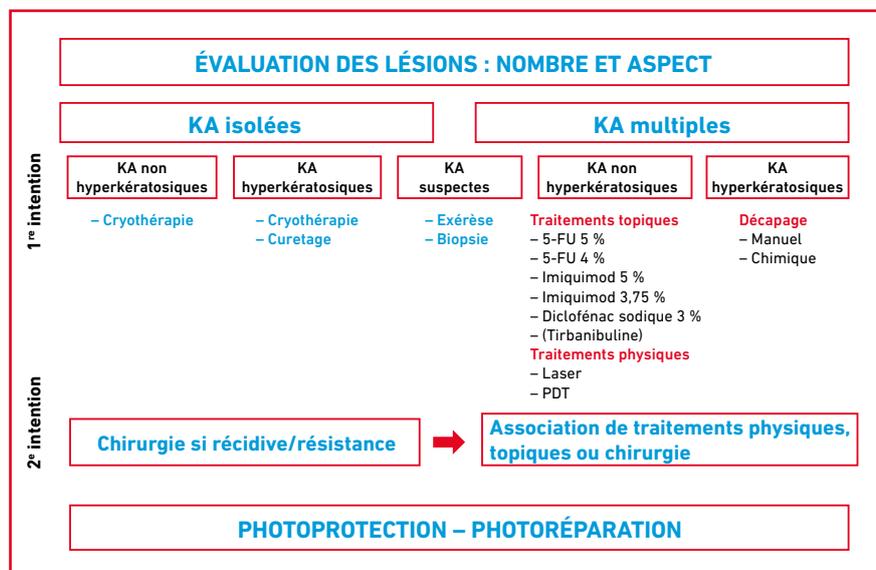


Fig. 1 : Algorithme de prise en charge des kératoses actiniques [17].

2^e édition

abbvie, en partenariat avec
Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie,
vous invite à la retransmission **EN DIRECT** de la 2^e édition
de son programme de webconférences interactives sur la DA

Mieux prendre en charge nos patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère : c'est aujourd'hui possible !

Modérateur : Pr Jean-David Bouaziz, Paris



**Utilisation des JAK-inhibiteurs :
où en sommes-nous ?**
Pr Jean-David Bouaziz, Paris



**De nouveaux objectifs thérapeutiques
pour mieux traiter nos patients**
Dr Ziad Reguiaï, Reims



**Des options thérapeutiques pour mieux traiter
nos patients éligibles aux traitements avancés**
Dr Caroline Jacobzone-Leveque, Lorient

Jeudi 18 janvier 2024
De 20 h 45 à 22 h 00

Un replay sera disponible dans les jours suivant le direct

Cette retransmission est accessible sur le site :
<https://abbvie1.realites-dermatologiques.com>

La retransmission est strictement réservée aux professionnels de santé. Inscription obligatoire.



abbvie

réalités

thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Questions flash – Cancérologie cutanée

des tissus sains et une excellente qualité cicatricielle sur les champs de cancérisation. Elle obtient 69 à 91 % de RC [11]. Elle est douloureuse et donne de moins bons résultats sur le dos des mains par rapport au visage et au cuir chevelu. Elle présente l'avantage d'être utilisable chez les immunodéprimés. Il y a un intérêt démontré à pratiquer un traitement préalable (cryothérapie, topique, laser fractionné) pour intensifier la technique et optimiser les résultats.

■ PDT en lumière du jour

La PDT en lumière du jour, ou *daylight-PDT*, a été développée ces dernières années. Elle est moins douloureuse mais aussi efficace que la PDT conventionnelle. Elle peut être autogérée par le patient et a démontré sa non-infériorité à la PDT conventionnelle pour les KA légères à modérées *per* protocole à S12 [12].

■ Daylight-PDT indoor avec lumière blanche

Elle équivaut à une *daylight-PTD* mais est réalisée *indoor*, au sein du cabinet, avec un protocole contrôlé. Le chromophore est activé par une lumière blanche. Une étude contrôlée met en évidence 58 % de patients blanchis de KA 3 mois après le traitement, 32 % des patients ont besoin d'un second traitement et 10 % des patients présentent 1 à 4 KA après deux traitements [13, 14].

■ Chirurgie

Elle est indiquée en cas de résistance ou de récurrence après deux cryothérapies et sur les KA suspectes d'évoluer vers un CEC, infiltrées, ulcérées, à croissance rapide. Elle l'est également sur les localisations à risque lymphophiles, comme la lèvre inférieure et l'oreille, ou survenant sur un terrain à risque chez des patients greffés d'organe sous immunosuppresseurs ou atteints d'une hémopathie.

■ Traitements préventifs

1. Photoprotection des UV

Des essais contrôlés randomisés ont démontré que l'utilisation d'un écran solaire pour prévenir l'exposition aux UV est associée à une réduction de 24 % du nombre de KA, grâce à l'utilisation d'un écran solaire. Une étude prospective sur 120 patients greffés (cœur, rein, foie) répartis en deux groupes appariés et suivis à 12 et 24 mois, a montré 43 % de nouvelles KA et 19 nouveaux carcinomes dans le groupe contrôle *versus* une réduction de 53 % du nombre de KA et aucun nouveau carcinome dans le groupe appliquant la protection solaire [15].

2. Vitamine PP

Dans un essai de phase III, en double aveugle, randomisé et contrôlé, sur des patients ayant eu au moins deux carcinomes au cours des 5 dernières années, 500 mg de nicotinamide 2 fois par jour ou un placebo pendant 12 mois, le taux de nouveaux carcinomes était significativement inférieur de 23 % dans le groupe nicotinamide par rapport au groupe placebo [16].

■ Conclusion

Les KA constituent une maladie chronique qui nécessite une prise en charge personnalisée et évolutive, en sachant effectuer des combinaisons et rotations thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. DE VRIES E, VAN DE POLL-FRANSE LV, LOUWMAN WJ *et al*. Predictions of skin cancer incidence in Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol*, 2005;152:481-488.
2. SMIT P, PLOMP E, NEUMANN HAM *et al*. The influence of the location of the lesion on the absolute risk of the development of skin cancer in a patient with actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:667-671.
3. KRAWTCHEKO N, ROEWERT-HUBER J, ULRICH M *et al*. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluoroura-

cil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol*, 2007;157:34-40.

4. JANSEN MHE, KESSELS JPHM, NELEMANS PJ *et al*. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med*, 2019;380:935-946.
5. DOHIL MA. Efficacy, safety, and tolerability of 4% 5-fluorouracil cream in a novel patented aqueous cream containing peanut oil once daily compared with 5% 5-fluorouracil cream twice daily: meeting the challenge in the treatment of actinic keratosis. *J Drugs Dermatol*, 2016; 15: 1218-1224.
6. JORIZZO J, DINEHART S, MATHESON R *et al*. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol*, 2007;57:265-268.
7. SMITH SR, MORHENN VB, PIACQUADIO DJ. Bilateral comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. *J Drugs Dermatol*, 2006; 5:156-159.
8. ALOMAR A, BICHEL J, McRAE S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol*, 2007; 157:133-141.
9. JORIZZO JL, MARKOWITZ O, LEBWOHL MG *et al*. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter, efficacy and safety study of 3.75% imiquimod cream following cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *J Drugs Dermatol*, 2010;9:1101-1108.
10. BLAUVELT A, KEMPERS S, LAIN E *et al*. Phase 3 trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. *N Engl J Med*, 2021;384:512-520.
11. SZEIMIES R-M, MATHESON RT, DAVIS SA *et al*. Topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy using red light-emitting diode light for multiple actinic keratoses: a randomized study. *Dermatol Surg*, 2009;35:586-592.
12. LACOUR J-P, ULRICH C, GILABERTE Y *et al*. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III

- study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:2342-2348.
13. MAIRE C, VIGNION-DEWALLE AS, CARTIER H *et al*. Artificial white light photodynamic therapy for actinic keratosis: a study of 38 patients in private office practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e165-e167.
 14. MORDON S, VIGNION-DEWALLE AS, ABIRACHED H *et al*. The conventional protocol vs. a protocol including illumination with a fabric-based biophotonic device (the Phosistos protocol) in photodynamic therapy for actinic keratosis: a randomized, controlled, noninferiority clinical study. *Br J Dermatol*, 2020; 182:76-84.
 15. ULRICH C, JÜRGENSEN JS, DEGEN A *et al*. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*, 2009;161(Suppl 3):78-84.
 16. ALLEN NC, MARTIN AJ, SNAIDR VA *et al*. Nicotinamide for skin-cancer chemoprevention in transplant recipients. *N Engl J Med*, 2023;388:804-812.
 17. DRÉNO B, AMICI JM, BASSET-SEGUIN N *et al*. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1141-1149.

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

Que dire à un patient avant de débuter une immunothérapie par antiPD1 +/-antiCTLA4 ? Quel bilan et quelle surveillance ?

→ C. DUTRIAUX

Service Oncodermatologique, Hôpital Saint-André, CHU de BORDEAUX.

L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge thérapeutique des mélanomes, en situation métastatique mais aussi en situation adjuvante, avec une évolution possible des prescriptions

vers des stades de plus en plus précoces, avant même la chirurgie. D'autres cancers cutanés peuvent prétendre aussi à un traitement par immunothérapie.

Celle-ci repose sur un socle, constitué par les Ac antiPD1, plus ou moins associé à d'autres inhibiteurs des points de contrôle immunologique, tels les Ac antiCTLA4 en phase avancée du mélanome.

Leurs modalités de prescription, les bénéfices oncologiques attendus, les profils d'évaluation et de tolérance sont classe-et molécule-dépendants et nécessitent un encadrement et une expertise médicale et paramédicale spécialisés.

Les profils en termes de délai de réponse sont particuliers : du fait de leur mécanisme d'action en lien avec une immuno-stimulation antitumorale parfois retardée, il convient de ne pas évaluer la réponse trop tôt, c'est-à-dire pas avant 12 semaines. Des pseudo-progressions, voire plus rarement des hyper-progressions sont décrites et ne doivent pas être méconnues, afin de ne pas conclure à l'inefficacité du traitement dans le premier cas, et à modifier le traitement anticancéreux sans tarder dans le deuxième. Les évaluations tumorales se poursuivent en général toutes les 12 semaines, sauf cas particulier.

Ces molécules ont pu montrer, à l'instar de l'Ipilimumab, première immunothérapie moderne ayant permis l'allongement de la survie globale, des durées de réponse parfois prolongées, autorisant dans les cas les plus favorables (réponses complètes ou partielles durables) une suspension de traitement. Certains patients demeurent ainsi "treatment free" plusieurs mois voire années, surtout quand ils ont reçu avec succès une combinaison antiPD1 + antiCTLA4.

Concernant le profil de tolérance, les oncodermatologues ont dû faire face à une kyrielle d'effets secondaires immuno-induits (irAEs selon la terminologie anglo-saxonne), multi-organes, pro-

téiformes, le plus souvent non graves, mais aussi de grade 3-4, dans environ 10 à 20 % des cas pour les monothérapies antiPD1, et dans plus de 50 % des cas pour les combinaisons antiPD1 + antiCTLA4. D'autres combinaisons déjà en AMM ou en cours d'évaluation seraient responsables d'une toxicité intermédiaire et plus gérable, telles que le couple antiPD1 + antiLAG3. Une collaboration multidisciplinaire est indispensable afin de permettre l'identification précoce de ces irAEs, une prise en charge optimale rapide et un suivi évolutif rapproché (certains pouvant perdurer ou engendrer des séquelles définitives). La question du rechallenge de l'immunothérapie après toxicité sévère est également un sujet d'intérêt, souvent abordé en concertation au cours d'une RCP immunotox dédiée, en évaluant le ratio bénéfice/risque.

L'antidote le plus couramment utilisé dans le management des irAEs grade 2 et supérieur est la corticothérapie systémique, qui peut aussi être pourvoyeuse d'effets collatéraux dans le cadre d'une prescription au long cours (infections, diabète, ostéoporose, etc.).

La toxicité cutanéomuqueuse fait partie des effets indésirables les plus fréquents, impliquant une collaboration étroite entre prescripteurs d'immunothérapie anticancéreuse et dermatologues.

Du fait de l'extension croissante des indications de ces molécules, les sociétés savantes nationales et internationales ont émis des recommandations et ont produit des algorithmes facilitant la gestion des toxicités, en fonction des grades de sévérité. Les cas complexes, atypiques, et/ou graves sont discutés au cours de RCP immunotox dédiées. La question du rechallenge après toxicité sévère y est posée, en fonction du ratio bénéfice/risque.

Des documents divers (brochures, guides, cartes patients), académiques ou issus de l'industrie pharmaceutique, d'aide à la prescription et à la surveil-

Questions flash – Cancérologie cutanée

lance permettent aussi d'optimiser la prise en charge et de coordonner le parcours patient depuis les centres experts vers la ville. Des consultations de conciliation pharmaceutique sont possibles pour évaluer les interactions éventuelles avec d'autres coprescriptions.

Les soins de support peuvent être mis en place selon les besoins et l'offre disponible dans nos institutions. Ils peuvent comporter : soutien psychologique, coordination IDE, socio-esthétique, diététique, activité physique adaptée, santé sexuelle, etc. Ils complètent et améliorent également la prise en charge thérapeutique spécifique du cancer, à tous les stades.

POUR EN SAVOIR PLUS

HAANEN J, OBEID M, SPAIN L *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*, 2022;33:1217-1238.

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

Métastases cérébrales de mélanome : y a-t-il des progrès ?

→ C. DUTRIAUX

Service Oncodermatologique, Hôpital Saint-André, CHU de BORDEAUX.

L'évolution secondaire cérébrale est un tournant évolutif au cours du mélanome, grevant le pronostic. L'avènement des thérapies modernes, immunothérapies et thérapies ciblant la voie des MAPkinases, a néanmoins permis d'améliorer le profil évolutif de ces formes sévères.

Des recommandations européennes de prise en charge médicale et interventionnelle ont été élaborées et actualisées en 2022 par l'EADO et l'EORTC [1].

Un traitement destructeur local est toujours envisagé ; ainsi, plusieurs grandes méta-analyses et travaux rétrospectifs ont permis d'assoir l'efficacité de cette approche associée au traitement général [2]. En effet, l'association d'un traitement médical et d'une prise en charge locale améliore les paramètres de survie sans récurrence et de survie globale. La neurochirurgie s'adresse plutôt aux métastases uniques, de grande taille. La radiothérapie en conditions stéréotaxiques ou radiochirurgie est davantage proposée en cas de maladie oligométastatique, sur des lésions plus petites et non hémorragiques. L'irradiation de l'encéphale *in toto* n'a quasiment plus de place dans la stratégie thérapeutique. C'est au mieux au cours d'une RCP dédiée que le plan de traitement est établi en fonction du type d'atteinte intracrânienne, de l'extension hors crâne, du caractère symptomatique ou non des lésions cérébrales et du profil du patient.

Concernant la prise en charge systémique, elle repose comme dans le mélanome hors atteinte cérébrale, sur deux types d'approches : immunothérapie d'une part et thérapies ciblées antiBRAF-antiMEK d'autre part. La place de la chimiothérapie est désormais plus limitée, mais celle-ci peut être envisagée en cas d'échec des thérapies modernes. Dans les formes asymptomatiques, le recours à la combinaison ipilimumab + nivolumab paraît être la meilleure option, sur les données de deux essais thérapeutiques de phase II : étude ABC [3] et CheckMate 204 [4], montrant respectivement une supériorité de cette combinaison par rapport aux monothérapie antiPD1 et antiCTLA4 et une efficacité supérieure de l'association en l'absence de signe neurologique et de prise de corticostéroïdes (vs présence de signes neurologiques et/ou corticothérapie). Pour les cas symptomatiques, chez les patients mutés BRAF, les bithérapies ciblées apportent un bénéfice clinique en termes de réponse, mais ces réponses sont souvent peu durables et les survies, sans progression et globale en regard,

décevantes. Certains essais thérapeutiques comme TRICOTEL [5] ont évalué l'utilisation de "triplettes", combinant thérapies ciblées et antiPD1/L1, afin de conjuguer l'action rapide des ITK et la durabilité de réponse attendue de l'immunothérapie ; pour le moment, aucun schéma n'est clairement retenu et n'a pu obtenir d'AMM. D'autres approches, par association antiPD1 et anti-angiogénique (lenvatinib notamment) sont actuellement évaluées [6]. La place de la radiothérapie ainsi que le *timing* approprié pour la mettre en œuvre sont également testés et sont l'objet de plusieurs essais cliniques.

Dans le cas des maladies leptoméningées, l'administration des antiPD1 par voie intrathécale en essai de phase précoce a montré un bénéfice clinique et une sécurité d'emploi satisfaisante [7]. Cependant, en routine, le pronostic des patients demeure médiocre à court terme et représente un besoin médical non pourvu.

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. AMARAL T, KIECKER F, SCHAEFER S *et al.* Combined immunotherapy with nivolumab and ipilimumab with and without local therapy in patients with melanoma brain metastasis: a DeCOG* study in 380 patients. *J Immunother Cancer*, 2020;8:e000333.
3. 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.
4. TAWBI HA, FORSYTH PA, HODI FS *et al.* Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2021;22:1692-1704.
5. DUMMER R, QUEIROLO P, GÉRARD-DUHARD PE *et al.* Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib in patients with melanoma with CNS metastases (TRICOTEL): a multicentre, open-label, single-arm,

Metvixia est indiqué dans le traitement des kératoses actiniques (KA) fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu chez l'adulte.

metvixia[®]
Aminolévulinate de méthyle 168 mg/g Crème

Contre les KA,
**ACTIVEZ
L'EFFICACITÉ
par la LUMIÈRE**

3 modes d'illumination possibles :



PDT Conventionnelle



PDT en lumière du jour



PDT en lumière artificielle de jour

Les lésions traitées doivent être évaluées après 3 mois et une seconde séance peut être effectuée en cas de réponse incomplète.

Liste 1 - tube : 2 g - PPTC : 179,65 € - Remb. Sec. Soc. : 65 % - Agrée collectivités

Place de Metvixia dans la stratégie thérapeutique :

kératoses actiniques : traitement de première intention, en alternative à la cryothérapie, dans les lésions multiples, fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. ⁽¹⁾

PDT : photothérapie dynamique

1. Commission de la Transparence Metvixia - 5 mars 2014.



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 : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

GALDERMA

Questions flash – Cancérologie cutanée

phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2023; 24:e461-e471.

6. Clinical Trials.gov: Substudy 02D: safety and efficacy of pembrolizumab in combination with investigational agents or pembrolizumab alone in participants with melanoma brain metastasis (MK-3475-02D/KEYMAKER-U02).
7. GLITZA OLIVA IC, FERGUSON SD, BASETT R *et al.* Concurrent intrathecal and intravenous nivolumab in leptomeningeal disease: phase 1 trial interim results. *Nat Med*, 2023;29:898-905.

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

Traitement du mélanome muqueux

→ A. MOYA-PLANA

Service d'Oncologie UMR 981 Gustave-Roussy, VILLEJUIF.

Le mélanome muqueux (MM) est une tumeur rare dont l'incidence est inférieure à 2 cas par million d'individus par an [1]. L'Institut national du cancer (INCa) définit comme "rare" un cancer dont l'incidence est inférieure à 3/100 000 individus par an et/ou nécessitant une prise en charge hautement spécialisée du fait de son siège et/ou de sa survenue sur un terrain complexe. Ainsi, le MM répond à cette définition.

Le MM représente moins de 5 % de tous les mélanomes [2]. Il se situe préférentiellement au niveau de la tête et du cou (55 %), des muqueuses ano-rectales (23,8 %), vaginales (18 %) et plus rarement urinaires (2,8 %) [3]. Les localisations ORL les plus fréquentes sont nasosinusiennes, en particulier les fosses nasales et buccales (palais).

Le bilan préthérapeutique comprend généralement :

- une biopsie éventuellement relue par un anatomopathologiste expert (car 20 % achromiques);
- une analyse moléculaire recommandée, à la recherche de mutations spécifiques, même si les mutations des gènes BRAF, NRAS, cKIT sont peu fréquentes dans le MM [4];
- un bilan morphologique : examen tomodensitométrique (TDM) cervicofacial injecté + IRM cervicofaciale injectée;
- un bilan métabolique : TEP-scan systématique en raison du risque métastatique majeur;
- une évaluation en RCP ORL + Oncodermatologie.

Pour les tumeurs résecables non métastatiques, la chirurgie reste le traitement de référence. Les recommandations de la Société internationale de Rhinologie [5] et du Réseau d'expertise français sur les cancers ORL rares (REFCOR) [6]

préconisent une résection chirurgicale macroscopique complète avec des marges saines suivie, généralement, d'une radiothérapie adjuvante. En effet, bien que cette tumeur soit considérée peu radiosensible, la réalisation d'une radiothérapie adjuvante permet une amélioration significative du contrôle local [7]. Pour les MM nasosinusiens, une résection endonasale endoscopique peut être proposée, limitant ainsi la morbidité chirurgicale. Pour les patients avec un MM nasosinuisien N0, un évidement cervical prophylactique n'est pas recommandé en raison de la faible incidence des métastases ganglionnaires. Cela peut se discuter, en revanche, pour les MM de la cavité buccale et du pharyngolarynx, qui sont plus lymphophiles.

Le pronostic du MM est défavorable, avec une survie globale à 5 ans, chez les patients opérés, inférieure à 50 % en raison d'un taux très élevé de métastases à distance [7]. Ainsi, ces résultats ne plaident pas en faveur de procédures chirurgicales mutilantes, dont le bénéfice carcinologique est incertain en regard de conséquences importantes sur la qualité de vie.

Ce taux élevé de lésions à distance, malgré un traitement local généralement efficace, plaide en faveur d'une intensification thérapeutique. Le profil moléculaire particulier des MM est peu

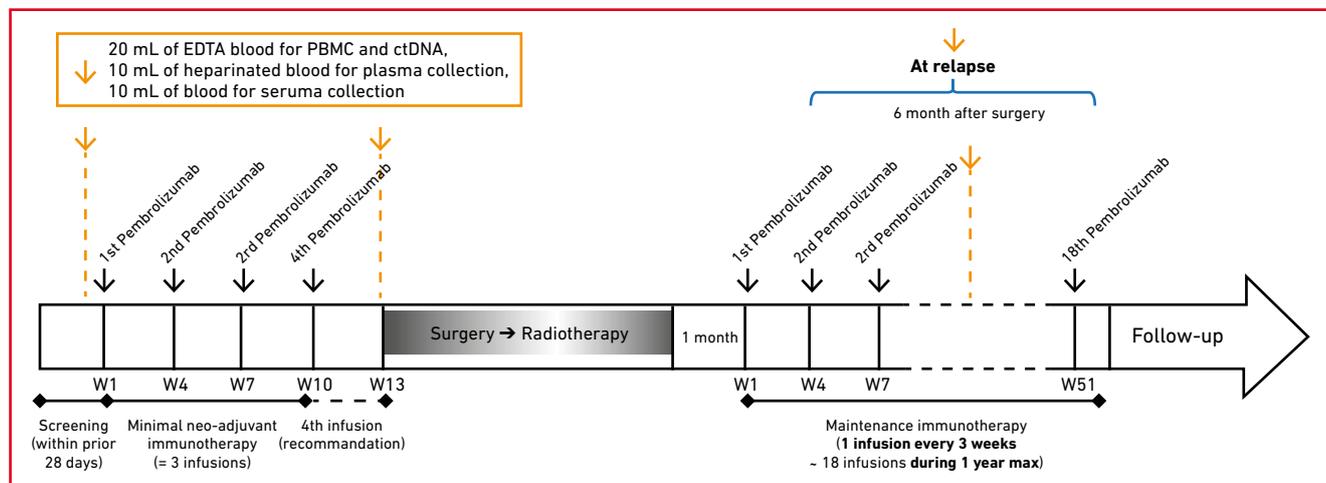


Fig. 1 : Protocole IMMUQ.

compatible avec l'utilisation des thérapies ciblées "classiques". En revanche, malgré une charge mutationnelle plus faible que le mélanome cutané, des taux significatifs de réponse à l'immunothérapie ont été rapportés, avec jusqu'à 40 % de réponse pour la combinaison anti-PD1 + anti-CTLA4 [8].

Il est donc recommandé de proposer, au minimum, une immunothérapie anti-PD1 en adjuvant, en considérant le MM comme un mélanome à haut risque métastatique [9], ou d'inclure ces patients dans des essais dédiés tels que l'essai multicentrique IMMUQ (NCT03313206), qui propose une immunothérapie anti-PD1 néo-adjuvante suivie de chirurgie et radiothérapie puis d'une immunothérapie anti-PD1 d'entretien pendant un an (**fig. 1**). Les résultats rapportés récemment de ce schéma néo-adjuvant sur les mélanomes cutanés sont très encourageants [10].

BIBLIOGRAPHIE

1. GAL TJ, SILVER N, HUANG B. Demographics and treatment trends in sinonasal mucosal melanoma. *Laryngoscope*, 2011;121:2026-2033.
2. JEMAL A, SIEGEL R, WARD E *et al.* Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*, 2008; 58:71-96.
3. JETHANAMEST D, VILA PM, SIKORA AG *et al.* Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck. *Ann Surg Oncol*, 2011;18:2748-2756.
4. HAYWARD NK, WILMOTT JS, WADDELL N *et al.* Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*, 2017;545:175-180.
5. LUND VJ, STAMMBERGER H, NICOLAI P *et al.* European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl*, 2010;22:1-143.
6. <https://refcor.org>.
7. MOYA-PLANA A, AUPÉRIN A, OBONGO R *et al.* Oncologic outcomes, prognostic factor analysis and therapeutic algorithm evaluation of head and neck mucosal melanomas in France. *Eur J Cancer*, 2019;123:1-10.
8. DIMITRIOU F, NAMIKAWA K, REIJERS ILM *et al.* Single-agent anti-PD-1 or combined with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: an international, retrospective, cohort study. *Ann Oncol*, 2022;33:968-980.
9. EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M *et al.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*, 2018; 378:1789-1801.
10. PATEL SP, OTHUS M, CHEN Y *et al.* Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2023;388:813-823.

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

Principes du traitement néoadjuvant dans la prise en charge du mélanome

→ A. HERVIEU

Service d'Oncologie médicale, Centre Georges François Leclerc, DIJON.
Service de Dermatologie, Institut Gustave Roussy, VILLEJUIF.

Le traitement du mélanome métastatique a connu une révolution ces 10 dernières années avec l'arrivée des immunothérapies par inhibiteur de checkpoint et des thérapies ciblées par BRAF/MEK inhibiteurs. Ces traitements ont prouvé leur efficacité au stade métastatique avec des taux de réponses élevés et une amélioration importante de la survie globale avec pour les patients porteurs d'un mélanome métastatique traités en première ligne par ipilimumab et nivolumab, une médiane de survie globale atteignant 6 ans [1].

Basés sur ces très bons résultats au stade métastatique, ces traitements ont été testés au stade adjuvant du mélanome stade III/IV opéré.

En effet, les patients atteints d'un mélanome stade III opéré restent exposés à un risque élevé de rechute, avec des taux de survie à 5 ans hétérogènes de 78 %, 59 %, 40 % aux stades IIIA, IIIB,

IIIC respectivement [2]. Dans cette indication, la radiothérapie adjuvante permet d'améliorer le contrôle de la maladie mais n'a pas d'impact sur la survie sans rechute ni sur la survie globale [3]. Les traitements adjuvants par anti PD1 nivolumab et pembrolizumab ont prouvé leur efficacité en termes de survie sans rechute dans cette indication, avec une diminution du risque de rechute d'environ 50 % par rapport au placebo (étude Keynote 054 pembrolizumab vs placebo, HR : 0,56 ; IC95 % : 0,47 - 0,68) [4, 5].

De même, les thérapies ciblées anti BRAF anti MEK permettent d'améliorer la survie sans rechute ainsi que la survie globale dans le traitement adjuvant du mélanome muté BRAF V600 stade III opéré [6].

Le bénéfice clinique de la thérapie anti-PD-1 dans le contexte adjuvant suggère que le blocage du point de contrôle immunitaire PD-1/PDL1 provoque une réponse antitumorale systémique, entraînant l'élimination de micrométastases du mélanome par les lymphocytes T antitumorales. Le mécanisme d'action des anticorps bloquant PD-1 repose sur la présence de ces lymphocytes T capables de reconnaître et éliminer les cellules cancéreuses. Ces lymphocytes spécifiques des antigènes tumoraux peuvent être présents dans les métastases. Ainsi, la résection chirurgicale de la masse métastatique va entraîner l'élimination des lymphocytes T infiltrant la tumeur, qui pourraient être activés et proliférer sous immunothérapie anti PD-1.

L'hypothèse a donc été faite que le traitement néoadjuvant par immunothérapie, c'est-à-dire l'administration avant la chirurgie à visée curatrice, pourrait activer davantage de cellules T anti-tumorales et améliorer les résultats cliniques par rapport à l'administration du même médicament en postopératoire. Ainsi, il a été mis en évidence que le traitement par ipilimumab + nivolumab en néoadjuvant augmentait le nombre de clones de cellules T résidant dans la tumeur

I Questions flash – Cancérologie cutanée

par rapport à l'utilisation du même traitement en adjuvant [7].

Sur la base de ces résultats biologiques et de ce rationnel physiopathologique, une étude de phase II randomisée a été menée afin de comparer la stratégie de traitement néoadjuvant vs adjuvant dans la prise en charge du mélanome stade III opérable. Les patients inclus étaient randomisés dans deux bras de traitement :
– soit un traitement par trois cures de pembrolizumab néoadjuvant puis chirurgie à visée curatrice puis reprise du pembrolizumab en adjuvant pour 15 cycles ;
– soit le traitement standard actuel : chirurgie première puis traitement adjuvant par pembrolizumab 18 cycles au total.

L'étude SWOG S1801, présentée pour la première fois au congrès de l'ESMO 2022, a montré la supériorité de la stratégie néoadjuvante-adjuvante en termes de survie sans rechute avec un taux de survie sans rechute à 2 ans de 72 % pour le bras néoadjuvant vs 49 % pour le bras adjuvant (HR : 0,58 ; IC95 % : 0,39-0,87 ; $p = 0,004$). On observe donc une diminution du risque de rechute de 42 % avec la stratégie néoadjuvante [8]. En termes de toxicité, le taux d'effets secondaires de grade > 3 relié au traitement par pembrolizumab était identique dans les deux bras.

D'autres études néoadjuvantes ont été menées, comme l'étude PRADO, testant cette fois le schéma de traitement par deux cures néoadjuvantes d'ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg. Cette étude de phase II non randomisée, évalue la réponse pathologique au traitement néoadjuvant. Pour cela, avant de débiter l'immunothérapie, un ganglion métastatique est repéré et marqué, c'est le ganglion index. Après les deux cures de traitement néoadjuvant, ce ganglion est prélevé pour déterminer la réponse pathologique qui évalue en histologie le pourcentage de cellules tumorales viables.

La suite de la prise en charge du patient dépend de cette réponse pathologique :

- en cas de réponse pathologique complète ou quasi complète (< 10 % de cellules tumorales viables) : simple surveillance, ni curage, ni traitement adjuvant ;
- en cas de réponse pathologique partielle (entre 10 et 50 % de cellules tumorales viables) : curage ganglionnaire seul, sans traitement adjuvant ;
- en cas d'absence de réponse pathologique (> 50 % de cellules tumorales viables) : curage ganglionnaire puis traitement adjuvant par nivolumab ou, en cas de mutation BRAF V600, par thérapie ciblée anti BRAF anti MEK.

Cette étude a permis de montrer des taux élevés de réponse pathologique complète de 49 % et de réponse pathologique majeure (réponse pathologique complète et quasi complète) de 61 %. Chez ces patients-là qui, on le rappelle, n'ont reçu que deux cures de double immunothérapie comme seul traitement, les taux de survie sans rechute sont très bons, de 93 % à 2 ans [9].

■ Conclusion

Le traitement néoadjuvant par immunothérapie dans le cadre du traitement d'un mélanome stade III opérable montre de très bons résultats. La réalisation de traitement néoadjuvant par pembrolizumab peut être une stratégie thérapeutique efficace et simple à mettre en œuvre en pratique car elle pourrait permettre de débiter un traitement rapidement dans l'attente de la programmation de la chirurgie. En termes de toxicité, elle n'expose pas le patient à une toxicité supplémentaire puisqu'il reçoit le même nombre de cure d'immunothérapie au total par rapport à la prise en charge adjuvante exclusive.

Cette nouvelle stratégie thérapeutique peut être une option de prise en charge au vu des résultats de ces études, comme le recommandent les nou-

veaux algorithmes décisionnels rédigés par le GCC (Groupe de Cancérologie Cutanée). Cependant, aucun traitement néoadjuvant ne dispose à ce jour d'une AMM dans le cadre du traitement du mélanome opérable.

BIBLIOGRAPHIE

1. LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R *et al.* Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2019;381:16.
2. BALCH CM, GERSHENWALD JE, SOONG SJ *et al.* Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 2009;27:6199-6206.
3. BURMEISTER BH, HENDERSON MA, AINSLIE J *et al.* Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2012;13:589-597.
4. LARKIN J, DEL VECCHIO M, MANDALA M *et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage iii/iv melanoma: 5-year efficacy and biomarker: results from checkmate 238. *Clin Cancer Res*, 2023;29:3352-3361.
5. EGGERMONT AMM, BLANK CU, MANDALA M *et al.* Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage iii melanoma: updated results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol*, 2020;38:3925-3936.
6. 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;383:312.
7. BLANK CU, ROZEMAN EA, FANCHI LF *et al.* Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med*, 2018;1655-1661.
8. PATEL SP, OTHUS M, CHEN Y *et al.* Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2023;388:9.
9. REIJERS ILM, MENZIES AM, VAN AKKOOI ACJ *et al.* Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. *Nat Med*, 2022;1178-1188.

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



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

Aller plus loin dans les objectifs de prise en charge des différentes atteintes de l'eczéma (DA et ECM)

de **LEO Pharma**

Modérateur : Dr François SKOWRON, Romans-sur-Isère

- **Dermatite atopique de l'adolescent et de l'adulte : cibler le contrôle au long terme**

Dr Hélène AUBERT, Nantes – Dr François SKOWRON, Romans-sur-Isère

- **Eczéma chronique des mains : apporter un meilleur contrôle de la maladie aux patients**

Dr Ziad REGUIAÏ, Reims



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

Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé.

I Questions flash – Cancérologie cutanée

Le sujet âgé en dermato-oncologie

→ D. ROUTIER

Service de Dermatologie et Vénérologie, Institut Gustave-Roussy, VILLEJUIF.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le pourcentage des personnes âgées de plus de 60 ans dans le monde sera d'environ 22 % en 2050. D'après l'Institut national de la Statistique et des Études économiques (INSEE), la population âgée de plus de 85 ans qui s'élevait à 1,4 million en 2022 en France, devrait atteindre les 5 millions en 2060.

Dans la population âgée, le cancer est une pathologie prédominante avec 42 % des patients atteints de cancer âgés de plus de 70 ans. Les cancers cutanés sont diagnostiqués dans 50 % des cas chez les plus de 65 ans et ce pourcentage augmentera à 70 % en 2030.

La population âgée est très hétérogène, il faut différencier l'âge chronologique de l'âge physiologique, et le vieillissement physiologique du vieillissement pathologique [1].

Le questionnaire G8 est un outil de dépistage gériatrique qui permet aux oncologues d'identifier, parmi les patients âgés atteints de cancer, ceux qui devraient bénéficier d'une évaluation gériatrique approfondie. Il s'agit d'un test court, d'une durée de 5 minutes, qui peut facilement être réalisé en consultation. Il se compose de huit items évaluant l'appétit et la perte de poids, la motricité, la polymédication, les problèmes neuropsychologiques du patient associés à son âge et à son IMC. Un score G8 < ou = à 14 devra orienter le patient en consultation d'oncogériatrie avant de débuter un traitement spécifique afin d'avoir une évaluation oncogériatrique approfondie (EGA) [2].

L'EGA explore sept axes, par le biais de nombreux tests : l'état général et les comorbidités, l'autonomie, l'état nutri-

tionnel, l'état cognitif et thymique, la motricité, le statut social et environnemental. Dans une population de patients âgés atteints de cancer, cette évaluation gériatrique complète détecte des anomalies dans 70 à 80 % des cas, qui doivent conduire à une prise en charge gériatrique adéquate et souvent à une adaptation du traitement du cancer. L'inconvénient de cette évaluation est sa longue durée et la nécessité que le patient soit compliant. Cette batterie de tests permet d'évaluer le degré de fragilité du patient, son espérance de vie théorique et prévenir les décompensations induites par le traitement.

La classification de Balducci distingue trois groupes de patients âgés :

– **le groupe 1** : des patients avec vieillissement harmonieux sans comorbidité, chez qui on pourra proposer le traitement standard ;

– **le groupe 2** : des patients intermédiaires, chez qui on pourra proposer un traitement oncologique potentiellement adapté aux fragilités mises en évidence ;

– **le groupe 3** : des patients fragiles chez qui il est préférable de ne proposer que des soins palliatifs [3].

Le sujet âgé peut être atteint de différents types de cancer de la peau : les carcinomes (basocellulaires, épidermoïdes, de merkel, etc.) ou le mélanome avec diverses options thérapeutiques : traitement local par topique, traitement chirurgical sous anesthésie locale ou générale, radiothérapie externe et traitement systémique par immunothérapie, thérapies ciblées, ou chimiothérapie.

Les principaux risques de la chirurgie du sujet âgé sont les risques hémorragiques ou de confusion postopératoire. Les données actuelles ne permettent pas la mise en évidence de différences tant sur le taux de réponse que sur le profil de toxicité de l'immunothérapie ou de la thérapie ciblée dans le traitement du mélanome chez le sujet âgé. Il faut cependant souligner qu'il y a une sous-représentation dans les études, des patients de plus de 75 ans [4].

Une attention particulière doit être portée à l'utilisation de la corticothérapie dans le traitement des effets secondaires immunomédiés, du fait d'un risque de complication plus accru chez le sujet âgé (complications métaboliques, cardiovasculaires et ostéoarticulaires) [5].

Certaines techniques de radiothérapie sont particulièrement adaptées à la situation du sujet âgé fragile. La radiothérapie de contact, contrairement à la radiothérapie conformationnelle, permet une irradiation très superficielle, un traitement avec un faible nombre de séances et la possibilité d'être traité sur un brancard ou sur un fauteuil. Le facteur limitant reste la faible disponibilité de l'appareil.

En conclusion, il faut souligner l'importance de l'EGA pour les patients âgés de plus de 70 ans et reconnus comme "fragiles" lors du diagnostic de cancer (via le score G8). Cette évaluation est alors indispensable pour guider les praticiens dans leur stratégie thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. WALTER LC, COVINSKY KE. Cancer Screening in Elderly Patients: A Framework for Individualized Decision Making. *JAMA*, 2001;285;21:2750-2756.
2. SOUBEYRAN P, BELLERA C, GOYARD J *et al.* Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*, 2014;9:e115060.
3. BALDUCCI L, EXTERMANN M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist*, 2000;5:224-237.
4. BASTIAANNET E, BATTISTI N, POH LOH K *et al.* Immunotherapy and targeted therapies in older patients with advanced melanoma; Young International Society of Geriatric Oncology review paper. *J Geriatr Oncol*, 2019;10:389-397.
5. MAILLY-GIACCHETTI L, LOPEZ-TRABADA D, FELDMAN J *et al.* Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in elderly patients. *Bull Cancer*, 2023;110:1204-1214.

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

Conduite à tenir devant un mélanome ≤ 1 mm

→ R. ENCAOUA

Cabinet de Dermatologie, PARIS.

Lors de la réception d'un compte rendu histologique d'une tumeur maligne mélanocytaire, plusieurs éléments sont donnés par l'anatomo-pathologiste :

- type histologique du mélanome (SSM, NM, LMM, ALM) ;
- indice de Breslow (au $1/10^{\circ}$ de mm) ;
- niveau de Clark ;
- phase de croissance (horizontale/verticale) ;
- population majoritaire (épithélioïde, autres) ;
- présence ou non d'embolies vasculaires ;
- nombre de mitoses/mm² ;
- présence ou non d'une régression ;
- réaction inflammatoire (Til's) : absent, brisk (meilleur pronostic) ou non brisk ;
- neurotropisme ;
- micro-foyers à distance ;
- naevus associé ;
- exérèse complète ou non (latérale et profonde) ;
- immunohistochimie (lésion mélanocytaire) si histologie difficile (S-100 protéine, Melan-A, HMB45, SOX10).

Cependant, seuls l'indice de Breslow et la présence ou non d'une ulcération sont utilisés pour la 8^e édition (2017) de la classification pTNM de l'AJCC. D'autres éléments histologiques ont une valeur pronostique indépendante mais ne sont pas retenus dans cette classification.

Ainsi, les mélanomes avec un indice de Breslow ≤ 1 mm sont classées ; pT1a ($< 0,8$ mm non ulcéré) ou pT1b ($< 0,8$ mm ulcéré ou de $0,8$ à 1 mm sans ou avec ulcération) et correspondent au stade IA.

La reprise chirurgicale sera effectuée au mieux dans les 4 à 6 semaines avec des marges latérales de 1 cm de part et

d'autre de la cicatrice et jusqu'au fascia en profondeur sans le dépasser.

Pour les mélanomes *in situ* (pTis) ou stade 0, les marges latérales sont de 5 mm de part et d'autre de la cicatrice et jusqu'au fascia en profondeur sans le dépasser.

Pour certains types de mélanome (ALM, LMM, génital) avec un plateau technique adéquat et un chirurgien formé, des techniques chirurgicales contrôlées au microscope (Mohs, slow Mohs, 3D-histologie, etc.) peuvent être utilisées.

La technique du ganglion sentinelle est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour des patients atteints d'un mélanome entre $0,8$ mm et 1 mm plus un facteur de risque additionnel péjoratif (ulcération ou au moins 1 mitose/mm²), qui acceptent et sont éligibles à un traitement adjuvant.

Dans chaque région, il existe des RCP hospitalières ou associatives locorégionales (privilégier RCP avec onco-dermatologue).

Il est important de retenir que la technique du ganglion sentinelle est pratiquée sous condition d'une échographie ganglionnaire normale de ou des aires de drainage. Certaines RCP complètent l'exploration préalable par une TDM 4 étages (cérébrale et thoraco-abdomino-pelvienne).

La reprise de la cicatrice du mélanome est effectuée au cours de la procédure.

Par ailleurs, si la technique retrouve un ganglion sentinelle positif, le curage ganglionnaire complémentaire complet n'est plus pratiqué. En effet, il a été montré qu'il augmentait le taux de contrôle régional de la maladie mais pas la survie spécifique au mélanome. En revanche, la morbidité postopératoire était plus importante.

Cependant, un traitement adjuvant soit par immunothérapie, soit par thérapie ciblée, est proposé en cas de ganglion

sentinelle positif, pour une durée de 12 mois. Pour les patients porteurs d'une mutation BRAF, l'un ou l'autre de ces deux traitements est disponible.

Au stade IA (pT1a et pT1b), la surveillance est clinique tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuelle sans limite de temps. L'éducation à une autosurveillance est aussi essentielle. Pour les patients pT1b, certaines RCP recommandent sur le même rythme que la clinique une échographie de la cicatrice et de l'aire de drainage ganglionnaire pendant les trois premières années.

POUR EN SAVOIR PLUS

- 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.
- 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.
- FARIES MB, THOMPSON JF, COCHRAN AJ *et al.* Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*, 2017;376:23.

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

Optimiser l'interaction ville-hôpital dans la prise en charge des patients atteints de cancers cutanés

→ L. OLLIVAUD

Dermatologue, hôpital privé Paul-d'Égine, CHAMPIGNY-SUR-MARNE.

En 2023, l'inadéquation entre l'offre (accès difficile aux dermatologues libéraux et hospitaliers) et la demande (augmentation des cancers cutanés,

I Questions flash – Cancérologie cutanée

vieillesse de la population) est évidente pour le parcours de soin du patient atteint de cancer cutané. Compte tenu de mon expérience en télé-médecine et de ma pratique d'oncodermatologue libérale attachée hospitalière, le Pr Caroline Robert m'a demandé de réfléchir aux moyens d'optimiser l'interaction ville-hôpital en oncodermatologie.

J'ai créé en 2016, avec le Dr Marie-Sophie Gautier, le réseau de coordination en oncodermatologie libérale, OncoDerm, en Île-de-France, pour faciliter le dépistage précoce des cancers cutanés par les médecins généralistes (création d'une application de télé-expertise sur smartphone avec l'ARS et l'URPS) et sécuriser le parcours de soins des patients traités pour cancer cutané en ville (élaboration d'une plateforme de RCP libérale en visioconférence). Ces outils de télé-médecine permettent aux patients d'accéder plus rapidement à un avis spécialisé et aux dermatologues de filtrer l'attribution de leurs créneaux de consultation urgente. Les dermatologues, chirurgiens et oncologues libéraux peuvent ainsi discuter de la prise en charge de leurs patients traités en ville pour cancer cutané, sans encombrer les RCP hospitalières des CHU et CAC.

La mission socle d'une Équipe de Soins Spécialisés en Dermato-Vénérologie (ESSDV) est justement de faciliter cette

interaction ville-hôpital, en favorisant l'accès de la population aux dermatologues grâce à la coordination avec les médecins de premiers recours en ville, en coordonnant aussi les parcours patients en partenariat avec les centres de référence hospitaliers, publics et privés, et en améliorant la collaboration entre dermatologues libéraux et hospitaliers. La première ESSDV a été créée en 2019 en Île-de-France par le Dr Luc Sulimovic avec les deux outils de télé-médecine, élaborés par OncoDerm et adaptés pour permettre aussi l'adressage sécurisé des patients aux consultations et RCP hospitalières d'oncodermatologie. D'autres ESSDV sont en cours de mise en place dans d'autres régions, comme la Bretagne ou la Corse.

Si on parle d'interaction ville-hôpital, il faut tenir compte de l'évolution de ces deux territoires depuis 50 ans. Par le passé, les dermatologues libéraux étaient nombreux, le plus souvent spécialistes par CES, et les anciens internes et chefs de clinique ("élite médicale") occupaient les postes hospitaliers. Les cancers cutanés étaient pris en charge tant chirurgicalement que médicalement (chimiothérapies inefficaces d'où pronostic effroyable au stade métastatique) à l'hôpital. La situation actuelle et à venir est très différente car les dermatologues libéraux sont peu nombreux, tous anciens internes, voire anciens

CCA, souvent avec une VAE ou un DESC d'oncologie médicale et une bonne pratique de la chirurgie dermatologique. Les nombreux progrès thérapeutiques récents pour la prise en charge médicale des cancers cutanés, dès le stade adjuvant, nécessitent une meilleure répartition des patients entre la ville et l'hôpital, tout en favorisant leur inclusion dans les essais thérapeutiques hospitaliers.

Mais avant tout, pour optimiser l'interaction ville-hôpital, il faut créer et entretenir du lien entre les médecins libéraux et hospitaliers, avec une bonne connaissance et un respect mutuel de modes d'exercice médical différents mais complémentaires. Il faudrait aussi faciliter la communication et les échanges d'informations entre la ville et l'hôpital, que l'adressage des patients à l'hôpital soit facilité et sécurisé, que les CRH soient envoyés rapidement *via* les messageries sécurisées, comme MSSanté, et que les patients soient réadressés à leur dermatologue libéral, après leur prise en charge initiale hospitalière, à la fois pour maintenir le lien avec le médecin de proximité et pour décharger les services hospitaliers.

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

18^{es} JIRD



Vendredi 20 octobre 2023
Allergologie et environnement

Mises au point interactives – Allergo. et environnement



D. STAUMONT-SALLÉ
Service de Dermatologie,
CHU LILLE – U1286
Inserm, *Institute for
Translational Research in
Inflammation (INFINITE)*,
Université de Lille ;
Groupe de recherche
sur l'eczéma atopique
(GREAT), Groupe de
recherche en Dermato-
Allergologie (GERDA),
Société française de
Dermatologie (SFD).

Quoi de neuf dans la physiopathologie des eczémas ?

De nouveaux traitements sont enfin disponibles pour la prise en charge de la dermatite atopique (DA) et l'eczéma des mains (ECM). Ces approches innovantes nous font progresser dans la connaissance de la physiopathologie complexe des eczémas.

Quoi de neuf dans la physiopathologie de la dermatite atopique (DA) ?

1. Microbiome cutané

La DA est caractérisée par une dysbiose cutanée, comme de nombreuses autres dermatoses inflammatoires chroniques. Les altérations du microbiote cutané sont d'ailleurs intégrées dans la définition des endotypes de la DA (on parle d'*ecologic dermatypes*). Le rôle du staphylocoque doré est bien connu dans le déclenchement et la pérennisation de la réaction inflammatoire de type 2 au cours de la DA. Une très belle étude longitudinale d'une grande cohorte d'enfants atteints de DA a démontré qu'il existait une corrélation entre la colonisation de la peau par le staphylocoque doré et le niveau de déficit en filaggrine et donc un lien entre dysbiose et altération de la barrière cutanée. En outre, les patients présentant un profil de colonisation chronique de la peau par le staphylocoque doré ont une DA plus sévère et sont plus à risque de développer des sensibilisations allergéniques [1]. La restauration d'un microbiote cutané normal et diversifié pourrait ainsi à l'avenir faire partie

de l'arsenal thérapeutique dans la DA. Plusieurs équipes ont tenté la réalisation de greffes de bactéries commensales chez des patients atteints de DA, mais les résultats sont encore très préliminaires. Une équipe japonaise a conduit une étude de phase 1 avec un traitement topique par la bactérie commensale *staphylococcus hominis* souche A9 ; une diminution significative du portage en staphylocoque doré a été observée, mais sans impact sur la sévérité de la DA dans cette étude préliminaire [2]. Cette approche originale est à suivre de près.

2. Immunité innée : alarmines et inflammasome

Les alarmines, comme la TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*) et les IL (interleukines)-25 et 33 sont des molécules impliquées de manière très précoce dans la réponse inflammatoire caractérisant la DA et l'asthme. La stratégie visant à cibler la TSLP est efficace dans l'asthme mais pas dans la DA. L'IL-33 semblait être une cible intéressante dans la DA, puisque produite de manière précoce lors de la poussée. L'étokimab [3], anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-33, doit encore faire la preuve de son efficacité dans cette pathologie. Quant aux anticorps monoclonaux dirigés contre des protéines de l'inflammasome (IL-1, IL-36 et leurs récepteurs), ils ont démontré leur intérêt dans le psoriasis pustuleux et l'hydradénite suppurée, mais pas dans la DA.

3. Immunité adaptative : voie OX40-OX40 ligand

Le couple immunologique OX40 (présent sur les lymphocytes T) et OX40L

(exprimé par les cellules présentatrices d'antigène) est mis en jeu de manière précoce dans la réponse immune et il est essentiel pour l'expansion, la survie et la fonction (production de cytokines) des lymphocytes de type Th2 mais aussi Th1, Th17 et Th22. Cibler OX40 ou OX40L est donc une piste intéressante pour inhiber précocement et durablement la réponse inflammatoire dans la DA, y compris chez des patients ayant des endotypes pas exclusivement Th2. Le rocatinlimab (anticorps anti-OX40) et l'amlitelimab (anticorps anti-OX40L) [4] ont montré des résultats prometteurs dans le contrôle de la DA dans des essais de phase II. Des études de phase III sont en cours.

4. Voies du prurit

Outre l'interleukine 31 (dont le récepteur est ciblé par une biothérapie, le nemolizumab), de nombreuses voies ont été identifiées dans les mécanismes du prurit lié à la DA. Les pistes les plus prometteuses sur le plan thérapeutique ciblent le récepteur de l'oncostatine M, les récepteurs de l'histamine de type 4 et le récepteur TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*) [5].

5. Épigenétique

L'épigénétique concerne les modifications réversibles de l'activité des gènes, par exemple les gènes impliqués dans la fonction barrière cutanée ou dans la réponse inflammatoire, qui sont induites par l'environnement dans lequel se trouve la cellule et qui ne sont pas liées à une modification de la séquence d'ADN. Ces modifications de l'expression des gènes ont été observées dans la DA, par

des mécanismes de méthylation notamment [6]. Une meilleure connaissance de ces mécanismes et leur prévention pourraient être utiles pour prévenir l'impact de l'environnement sur la sévérité voire le développement de la DA.

Quoi de neuf dans la physiopathologie de l'eczéma chronique des mains (ECM) ?

L'ECM correspond à un cadre nosologique très hétérogène, avec de multiples causes souvent intriquées. Une classification en trois grandes catégories est actuellement utilisée : la dermatite de contact irritative (liée à une dégradation de la barrière cutanée favorisée par l'exposition prolongée à l'eau et/ou à des produits irritants, détergents...); la dermatite de contact allergique (liée à une réaction d'hypersensibilité retardée vis-à-vis de substances chimiques comme les métaux, les caoutchoucs...); et l'eczéma des mains atopique (représentant en réalité plus de 50 % des cas). Cette classification est cependant arbitraire, car il n'est pas toujours facile en pratique de distinguer ces trois formes d'ECM chez un même patient. En outre, ces différentes formes d'ECM répondent sans doute à des mécanismes physiopathologiques différents qui vont justifier le développement de médicaments avec des cibles différentes. Le challenge des années à venir sera de trouver des méthodes non invasives et faciles à utiliser en routine pour caractériser le profil immunologique (voire génétique) de nos patients. Cela pourrait être la place de l'analyse transcriptomique de l'expression de gènes codants pour des cytokines ou leurs récepteurs (impliqués dans la réponse inflammatoire) ou des protéines

de différenciation kératinocytaire (impliquées dans la fonction barrière cutanée) à partir de prélèvements des couches superficielles de la peau par la méthode dite "tape stripping". Cette analyse de l'endotype de l'ECM permettra de mieux classifier les différentes formes d'ECM sans *a priori* et de définir le meilleur traitement pour chaque patient dans un souci de médecine personnalisée. Parmi les molécules en voie de développement dans l'ECM, citons le dupilumab, les inhibiteurs de JAK topiques (delgocitinib [7]) ou oraux (gusacitinib [8]) et les inhibiteurs de phosphodiesterase 4 topiques (roflumilast, en cours de développement dans la DA [9]).

Conclusion

Il y a encore des défis à relever pour améliorer la compréhension de la physiopathologie des eczémats, que ce soit pour leur diagnostic, en ce qui concerne l'ECM notamment, ou pour leur traitement. Les nouveaux traitements disponibles dans l'indication DA et bientôt ECM vont nous faire progresser dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de ces dermatoses. La recherche translationnelle va nous permettre de mieux identifier les différents types d'eczémats, et à l'avenir, nous devons nous approprier ces approches en routine pour traiter avec précision les différents types d'eczéma.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAHAL A, CHANG WC, ALMASRI C *et al.* Temporal relationships between *Staphylococcus aureus* colonization, filaggrin expression, and pediatric atopic dermatitis. *Allergy*, 2023. Online ahead of print.
2. NAKATSUJI T, HATA TR, TONG Y *et al.* Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial. *Nat Med*, 2021;27:700-709.
3. CHEN YL, GUTOWSKA-OWSIAK D, HARDMANET CS *et al.* Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med*, 2019; 11:eaax2945.
4. WEIDINGER S, BIEBER T, CORK MJ *et al.* Safety and efficacy of amlitelimab, a fully human nondepleting, noncytotoxic anti-OX40 ligand monoclonal antibody, in atopic dermatitis: results of a phase IIa randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*, 2023; 189:531-539.
5. PARK CW, KIM BJ, LEE YW *et al.* Asivatrep, a TRPV1 antagonist, for the topical treatment of atopic dermatitis: Phase 3, randomized, vehicle-controlled study (CAPTAIN-AD). *J Allergy Clin Immunol*, 2022;149:1340-1347.
6. AKHTAR S, ALSAYED RKME, AHMAD F *et al.* Epigenetic control of inflammation in Atopic Dermatitis. *Sem Cell Dev Biol*, 2024;154:199-207.
7. WORM M, THYSSEN JP, SCHLIEMANN S *et al.* The pan-JAK inhibitor delgocitinib in a cream formulation demonstrates dose response in chronic hand eczema in a 16-week randomized phase IIb trial. *Br J Dermatol*, 2022;187:42-51.
8. JIMENEZ PA, SOFEN HL, BISSONNETTE R *et al.* Oral spleen tyrosine kinase/Janus Kinase inhibitor gusacitinib for the treatment of chronic hand eczema: Results of a randomized phase 2 study. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:235-242.
9. GOODERHAM MJ, KIRCIK LH, ZIRWAS M *et al.* Patients with atopic dermatitis: randomized, double-blind, phase 2 proof of concept study. *J Drugs Dermatol*, 2023;22:139-147.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : Investigatrice et/ou oratrice et/ou consultante pour Amgen, Galderma, Leo Pharma et Sanofi-Regeneron.

Mises au point interactives – Allergo. et environnement

→ E. COLLET, C. LELEU

Unité de Dermato-Allergologie,
service de Dermatologie,
hôpital François-Mitterrand, DIJON.

Actualités sur les nouveaux allergènes de contact

Les années 2022-2023 ont été marquées par une actualité riche en dermato-allergologie, avec notamment une réactualisation de la batterie standard européenne des patch-tests. Des allergènes des cosmétiques, des tatouages ou professionnels ont également fait l'objet d'intéressantes mises au point.

Patch-tests : une nouvelle batterie standard européenne et une batterie d'ajouts en 2023

Lors de la dernière mise à jour de la batterie standard européenne (BSE), en 2019, trois allergènes avaient fait leur entrée : le *caine mix* III (10 % vas) en remplacement de la benzocaïne, la propolis (10 % vas) et un marqueur des acrylates, le 2-hydroxy methacrylate 2 % vas (2-HEMA). Ces trois marqueurs ayant fait l'objet d'une évaluation favorable conservent leur place dans la BSE [1]. Trois nouveaux allergènes entrent dans cette batterie en 2023 (**tableau I**) [2, 3] :
– le **métabisulfite de sodium 1 % vas**. Malgré une pertinence difficile à établir, cet allergène, outre les cosmétiques et les médicaments topiques, est présent dans de plus en plus de matériaux (gants de caoutchouc, cathéters, cuirs des chaussures...);
– le **benzisothiazolinone (BIT) 0,1 % vas**. Il rejoint la méthylisothiazolinone et le mélange méthylisothiazolinone/méthylchlorisothiazolinone, déjà présents dans la BSE;

	Allergène	Concentration en %
1	potassium dichromate	0,5 vas
2	p-phenylenediamine (PPD)	1,0 vas
3	thiuram mix	1,0 vas
4	neomycin sulfate	20,0 vas
5	cobalt chloride	1,0 vas
6	<i>caine mix III</i>	10,0 vas
7	nickel sulfate	5,0 vas
8	2-hydroxyethyl methacrylate	2,0 vas
9	colophonium	20,0 vas
10	<i>paraben mix</i>	16,0 vas
11	N-isopropyl-N-phenyl-4-phenylenediamine (IPPD)	0,1 vas
12	lanolin (<i>wool alcohols</i>)	30,0 vas
13	<i>mercapto mix</i>	2,0 vas
14	epoxy resin, bisphenol A	1,0 vas
15	myroxylon pereirae (<i>peru balsam</i>)	25,0 vas
16	4-tert-butylphenolformaldehyde resin (PTBP)	1,0 vas
17	2-mercaptobenzothiazole (MBT)	2,0 vas
18	formaldehyde	2,0 aq
19	<i>fragrance mix I</i>	8,0 vas
20	<i>sesquiterpene lactone mix</i>	0,1vas
21	sodium metabisulfite	1,0 vas
22	propolis	10,0 vas
23	methylisothiazolinone + methylchlorisothiazolinone	0,02 aq
24	budesonide	0,01 vas
25	tixocortol-21-pivalate	0,1 vas
26	methyldibromo glutaronitrile	0,5 vas
27	<i>fragrance mix II</i>	14,0 vas
28	hydroxyisohexyl 3-cyclohexene	5,0 vas
29	methylisothiazolinone	0,2 eau
30	benzisothiazolinone	0,1 vas
31	<i>textile dye mix</i>	6,6 vas
32	decyl glucoside	5,0 vas

Tableau I : Batterie standard européenne 2023 [3].

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 2^{ème} 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)

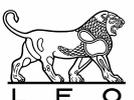
150 mg, solution injectable en seringue préremplie

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



Mises au point interactives – Allergo. et environnement

Allergène	Concentration en %
2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (bronopol)	0,5 vas
diazolidinyl urea	2 vas
octylisothiazolinone	0,1 vas
<i>compositae mix II</i>	5 vas
linalool hydroperoxydes	1 vas
linalool hydroperoxydes	0,5 vas
limonène hydroperoxydes	0,3 vas
limonène hydroperoxydes	0,2 vas
sorbitan sesquioleate	20 vas
sorbitan monooléate	5 vas

Tableau II : Ajouts 2023 à la batterie standard européenne [3].

– **le décyl glucoside 5 % vas**, tensioactif de la famille des glucosides largement présent dans les cosmétiques et les produits ménagers. Cet allergène est en hausse en Amérique du Nord et en Europe.

Une batterie d'ajouts (BA) complète cette nouvelle BSE. Elle est composée d'allergènes n'ayant pas les critères suffisants pour entrer dans la BSE mais des taux de sensibilisation en hausse (hydroperoxydes de linalool ou limonène, *compositae mix*, sorbitans) ou dont il faut évaluer l'intérêt comme marqueurs d'allergies croisées, tels les libérateurs de formaldéhyde, très présents dans les cosmétiques (diazolidinyl urea et bronopol) (**tableau II**). Ils feront l'objet d'une nouvelle évaluation lors de la prochaine mise à jour [3].

Tatouages et maquillages permanents

Ils font l'objet d'une revue très complète publiée en 2023 par S. Schubert *et al.* [4]. Les tatouages et maquillages permanents (MP) sont en forte augmentation et concernent près de 30 % des femmes américaines entre 18 et 50 ans. La fréquence des réactions cutanées

d'hypersensibilité aux tatouages permanents est difficile à évaluer car très peu de patients atteints de réactions légères à modérées consultent un dermatologue. Les sources allergéniques sont les suivantes :

1. Les pigments

Les artistes tatoueurs utilisent des colorants industriels dont la composition et la pureté sont imparfaitement connues. La plupart des encres de tatouage contiennent un mélange de plusieurs pigments organiques ou inorganiques. Seules les encres noires (noir de carbone) et blanches (dioxyde de titane) sont pures. Les pigments rouges, orange, violets ou jaunes sont majoritairement des dérivés azoïques (structure proche de la paraphénylènediamine des teintures capillaires), des phtalocyanines, des quinacridones. Parmi les composants inorganiques sont identifiés différents oxydes de fer (noir, brun, rouge, jaune) de manganèse, de chrome ou de cobalt. Ces colorants peuvent se dégrader dans la peau sous forme de composants toxiques ou allergisants, notamment sous effet des UV : c'est le cas des pigments azoïques décomposés en amines aromatiques primaires ou PAA (*primary aromatic amines*).

2. Les liants

Ils sont généralement absents des déclarations des fabricants. Il s'agit, le plus souvent, de macromolécules comme le polyéthylène glycol, polyvinyl pyrrolidone, ou de polymères de (méth)acrylates.

3. Les solvants

Ils permettent d'améliorer la viscosité de l'encre et sont moins bien identifiés que les autres composants. Ils sont surtout irritants : alcools (éthanol, propylène glycol, alcool isopropylique) et glycérine.

4. Les conservateurs

Le benzisothiazolinone (BIT) est le conservateur le plus fréquemment trouvé dans les encres de tatouage ou de maquillage permanent (15 % à 35 % des encres analysées). D'autres conservateurs peuvent être également présents : le méthylisothiazolinone (MIT), méthylchloroisothiazolinone (MCIT) ou octylisothiazolinone (OIT), le formaldéhyde et les libérateurs de formol, le phénoxyéthanol, l'alcool benzylique, la chlorhexidine et la chlorphénésine. En règle générale, ils ne sont pas mentionnés sur l'étiquetage des encres.

5. Les impuretés

Outre les PAA présents parfois en fortes concentrations, les impuretés sont très présentes dans les colorants inorganiques car les contaminations métalliques sont fréquentes. Le cinabre rouge contenant du mercure ou le cadmium jaune, très utilisés au XX^e siècle, sont progressivement abandonnés, mais des traces de mercure ou de cadmium sont encore identifiées.

6. Les encres

Parfois diluées par les tatoueurs dans les eaux parfumées (eau de rose, hamamélis), elles peuvent contenir des anesthésiques locaux (tétracaïne, lidocaïne).

Les patch-tests (PT) sont décevants lors de l'exploration des réactions d'hypersensibilité aux tatouages en raison de la faible pénétration des pigments par voie épidermique, la métabolisation *in situ* des allergènes et la méconnaissance des encres utilisées. Parmi les PT positifs avec nos batteries commercialisées sont retrouvés majoritairement les allergènes suivants : les métaux (nickel, chrome, cobalt, palladium, or, mercure) dont la pertinence est parfois difficile à établir, la paraphénylènediamine et le *textile dye mix* (colorants azoïques), ainsi que d'autres allergènes plus rares (conservateurs, parfums). Certains auteurs proposent d'optimiser les PT par des scratch-tests et des photo-patch-tests [4].

■ Allergènes des cosmétiques

1. Les vitamines

Du fait de leurs propriétés antioxydantes, certains dérivés vitaminiques ont été inclus dans la composition des cosmétiques et peuvent donc entraîner des dermatites de contact. Une analyse récente de la littérature de C. Foti *et al.* montre que toutes les vitamines sont sources d'allergies, souvent méconnues, sauf la vitamine B2 et la vitamine B9 [5]. Elles sont utilisées dans les crèmes pour leur propriétés hydratantes et cicatrisantes ou dans les shampooings comme antistatiques et conditionneurs, y compris dans des produits "hypoallergéniques". Les dermatites de contact aux vitamines sont probablement sous-diagnostiquées car il s'agit de produits naturels considérés comme peu à risque. Deux groupes de vitamines sont à l'origine d'eczémas de contact publiés récemment :

- les dérivés de la vitamine B5 : panthénol, pantolactone, calcium pantothénate et panthényl éthyl éther [6, 7];
- les dérivés de la vitamine C (acide ascorbique) : ils sont utilisés dans les cosmétiques anti-âge, les soins dépigmentants ou les produits solaires. Des cas d'allergie au 3-O-éthyl ascorbic acid



Fig. 1 : Eczéma de contact des jambes après utilisation d'un "correcteur de taches" contenant un dérivé de la vitamine C.



Fig. 2 : Extension de l'eczéma au tronc (même patiente).



Fig. 3 : Patch-test positif à l'ascorbyl tétra hydro-palmitate (même patiente).

(allergène émergent), au 3-glycéryl ascorbate et à l'ascorbyl tétraisopalmitate ont été signalés (*fig. 1, 2 et 3*) [8, 9].

2. Les glucosides

Les glucosides sont des tensioactifs d'origine végétale, dérivés du glucose. Ils sont utilisés très largement dans divers produits cosmétiques et d'entretien ménager. Les quatre principaux glucosides, de structure chimique proche, sont le décyl glucoside, le lauryl glucoside, le coco glucoside et le cetearyl glucoside. Une analyse rétrospective des données de tests aux glucosides, réalisés par le *North American Contact Dermatitis Group* de 2009 à 2018 portant sur 24 097 patients, montre une sensibilisation qui atteint 5 % pour le décyl glucoside. Les patients atteints de dermatite atopique étaient plus touchés et les sources d'exposition étaient les produits d'hygiène dont les soins capillaires et les produits nettoyants pour la peau. Ce même groupe montre que les réactions croisées entre les différents glucosides sont fréquentes, atteignant près de 50 % entre décyl et coco glucoside, mais qu'elles ne sont pas systématiques [10, 11].

3. Produits naturels : après les huiles essentielles, les huiles végétales et les cires

Depuis quelques années, la mode de l'aromathérapie a vu émerger un grand nombre d'allergies de contact aux huiles essentielles (HE), parfois graves [12]. C'est le cas, par exemple, de l'huile essentielle de nigelle (*nigella sativa* ou huile de cumin noir), à l'origine d'eczémas violents mais aussi de décollements bulleux cutanéomuqueux simulant un syndrome de Lyell lors de la prise *per os* de cette HE [13]. Une étude allemande explorant 12 HE sur plus de 10 000 patients montre un taux de sensibilisation de 8,3 % à au moins une HE [14]. Plus récemment, des cas de sensibilisation aux huiles végétales et aux cires, réputées jusqu'à présent pour leur innocuité, ont été rapportés.

Mises au point interactives – Allergo. et environnement

Il s'agit de cas ponctuels mais incitant à la vigilance devant un eczéma de contact aux cosmétiques pour lequel la responsabilité de ces molécules aurait pu d'emblée être écartée. Les huiles en cause sont l'huile d'argan [15], l'huile de tamanu [16], l'huile de cannabis [17] et le caprylic/capric triglycéride issu de l'huile végétale extraite de la noix de coco. Plusieurs cas de chéilitis de contact ont également été observés, liés à la cire d'abeille (*cera alba* ou *beeswax*), à la cire de candelilla (*candelilla cera* ou *euphorbia cerifera cera*), au beurre de karité (*butyrospermum parkii*) et à l'huile de graines de tournesol (*helianthus annuus seed oil*) [18].



Fig. 4 : Eczéma aigu vulvaire après utilisation d'un mélange d'huiles essentielles pour traiter un herpès génital.

Quelques autres actualités

1. Les eaux de repassage, sources méconnues d'allergies de contact

Les eaux de repassage sont utilisées dans les fers à vapeur ou directement pulvérisées sur le linge. Toutes sont parfumées mais contiennent de nombreux autres ingrédients : des isothiazolinones, présents dans 21/51 des eaux analysées, de l'alcool benzylique, des ammoniums quaternaires, des libérateurs de formaldéhyde (bronopol) et des glucosides. Il s'agit donc d'une source d'allergènes aéroportés qui mérite d'être rappelée lors des conseils d'éviction à nos patients [19].

2. L'urticaire de contact à l'éthanol

La pandémie de COVID-19 est à l'origine d'une forte utilisation de solutions hydroalcooliques (SHA). Gondé *et coll.* rapportent un cas d'urticaire de contact survenant quelques minutes après utilisation d'Aniogel 85 NPC (Anios). Les *open-tests* étaient positifs pour l'éthanol et négatifs mais prurigineux pour les autres alcools testés avec des intervalles d'une heure (méthanol, alcool isopropylique, alcool tert-butyle et acétaldéhyde). Une éviction complète des alcools a été préconisée [20].

3. Dermatites vulvaires : l'allergie de contact est sous-estimée

La fréquence des dermatites de contact vulvaires est probablement sous-estimée et leur impact psychosocial est important. Les patientes hésitent à consulter pour ce problème et recourent fréquemment à l'automédication. Dans la plupart des articles retenus dans cette méta-analyse, les parfums (*fragrance mix I et II*, *myroxylon pereirae*) et la benzocaïne (traitement des hémorroïdes) figurent en tête. Mais d'autres allergènes sont également présents : les antibiotiques (néomycine, framycétine) toutefois en baisse, les dermocorticoïdes, les libérateurs de formol, des conservateurs (MCI/MI, MDBGN) et plus rarement la bétaine de cocamidopropyl, le métabisulfite de sodium, les colorants textiles et les antifongiques. Les auteurs signalent la recrudescence d'allergies de contact aux plantes de la famille des composés (camomille, arnica) et aux huiles essentielles (*tea tree oil*) (fig. 4) [21].

4. Connaissez-vous le cosplay ?

Le *cosplay* est un loisir consistant à jouer le rôle d'un personnage de fiction, le plus souvent issu des mangas mais éga-

lement de séries télévisées ou de bandes dessinées. Certains joueurs peaufinent leur costume dans les moindres détails. C'était le cas de cette patiente de 27 ans qui avait utilisé un moule en silicone, une résine époxy et de la peinture en aérosol pour confectionner de fausses balles de fusil, accessoires de son déguisement. Elle a développé un eczéma aigu de la face, du cou et des bras, lié à une sensibilisation aux bisphénols A et F des résines époxydiques. Les auteurs rappellent que les résines d'époxy ne sont pas seulement des allergènes professionnels mais que des eczémas de contact sont possibles lors d'activités manuelles chez les adultes et les enfants [22].

BIBLIOGRAPHIE

1. UTER W, WILKINSON SM, AERTS O *et al.* ESSCA and EBS ESCD working groups and GEIDAC. Patch test results with the European baseline series, 2019/20 – Joint European results of the ESSCA and the EBS working groups of the ESCD, and the GEIDAC. *Contact Dermatitis*, 2022;87:343-355.
2. UTER W, WILKINSON SM, AERTS O *et al.* European patch test results with audit allergens as candidates for inclusion in the European Baseline Series, 2019/20: Joint results of the ESSCA and the EBSB working groups of the ESCD, and the GEIDACC. *Contact Dermatitis*, 2022;86:379-389.
3. WILKINSON SM, GONÇALO M, AERTS O *et al.* The European Baseline Series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis*, 2023;88:87-92.
4. SCHUBERT S, KLÜGER N, SCHREIVER I *et al.* Hypersensitivity to permanent tattoos: Literature summary and comprehensive review of patch tested tattoo patients 1997-2022. *Contact Dermatitis*, 2023;88:331-350.
5. FOTI C, CALOGIURI G, BARBAUD A *et al.* Allergic contact dermatitis from vitamins: A systematic review. *Health Sci Rep*, 2022;3;5:e766.
6. HAN J, WARSHAW EM. Allergic Contact Dermatitis to Panthenol in "Hypoallergenic" Products. *Dermatitis*, 2023;34:62-63.
7. BLANCHARD G, KERRE S, AERTS O *et al.* Allergic contact dermatitis from pantolactone and dexpanthenol in wound

- healing creams. *Contact Dermatitis*, 2022;87:468-471.
8. PASTOR-NIETO MA, GATICA-ORTEGA ME, SÁNCHEZ-HERREROS C *et al.* Calcium pantothenate is present in cosmetics and may cause allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2021;84:201-203.
 9. SUZUKI K, FUTAMURA K, NISHIMURA A *et al.* Seven cases of allergic contact dermatitis caused by cosmetics containing 3-O-ethyl-L-ascorbic acid. *Contact Dermatitis*, 2022;86:421-423.
 10. WARSHAW EM, XIONG M, ATWATER AR *et al.* Patch testing with glucosides: The North American Contact Dermatitis Group experience, 2009-2018. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1033-1041.
 11. WARSHAW EM, XIONG M, HOULE MC *et al.* Co-reactivity of glucosides: Retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group Data 2019-2020. *Contact Dermatitis*, 2023;88:153-156.
 12. BARBAUD A, KURIHARA F, RAISON PEYRON N *et al.* Allergic contact dermatitis from essential oil in consumer products: Mode of uses and value of patch tests with an essential oil series. Results of a French study of the DAG (Dermato-Allergology group of the French Society of Dermatology). *Contact Dermatitis*, 2023;89:190-197.
 13. ASSIER H, KOUBY F, INGEN-HOUSZ-ORO S *et al.* Severe allergic contact con-nubial dermatitis to Nigella Sativa Seed Oil due to repeated contacts to beard cosmetics. *Contact Dermatitis*, 2023;88:245-246.
 14. GEIER J, SCHUBERT S, REICH K *et al.* Contact sensitization to essential oils: IVDK data of the years 2010-2019. *Contact Dermatitis*, 2022;87:71-80.
 15. LEFEBVRE A, COTTEN C, BAUVIN O *et al.* Protein contact dermatitis caused by argan oil. *Dermatitis*, 2023;34:347-348.
 16. AMSLER E, SORIA A, BARBAUD A. Two cases of allergic contact dermatitis to Tamanu oil. *Contact Dermatitis*, 2022; 87:99-100.
 17. CLARK E, NILSSON U, SAMARAN Q *et al.* Allergic contact dermatitis from Cannabis sativa (hemp) seed oil. *Contact Dermatitis*, 2022;87:292-293.
 18. AERTS O, PYL J, MANGODT E *et al.* Severe contact cheilitis from cera alba and other cosmetic oils, fats and waxes in lip balms. *Contact Dermatitis*, 2023;88:322-323.
 19. SORIANO LF., SORIANO SK, BUCKLEY DA. Ironing water: An under-recognized source of contact allergens. *Contact Dermatitis*, 2023;88:75-76.
 20. GONDÉ H, TEDBIRT B, CHABROLLE P *et al.* Contact urticaria to ethanol contained in a hand sanitizer. *Contact Dermatitis*, 2022;87: 457-478.
 21. VANDEWEEGE S, DEBAENE B, LAPEERE H *et al.* A systematic review of allergic and irritant contact dermatitis of the vulva: The most important allergens/irritants and the role of patch testing. *Contact Dermatitis*, 2023;88:249-262.
 22. SAMARAN Q, STRIZZOLO R, DEREURE O *et al.* Non-occupational allergic contact dermatitis to epoxy resin in a cosplayer. *Contact Dermatitis*, 2023;4:1-3.

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

Mises au point interactives – Allergo. et environnement



A. SORIA
Service de Dermatologie
et d'Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Actualités dans l'urticaire

L'urticaire chronique (UC) est une maladie fréquente. Son incidence est d'environ 1 %, avec une nette prédominance féminine chez l'adulte [1].

Actualités: il y a eu ces dernières années deux publications sur l'urticaire.

La 6^e Conférence de consensus internationale sur l'urticaire, soutenue par différentes sociétés savantes à travers le monde, a réuni 64 experts représentant 50 sociétés savantes de 31 pays. La France a participé et a validé ces recommandations au nom de la Société française de Dermatologie, publiées en ligne en 2021 et en version électronique en 2022 [2]. D'autre part, une actualisation des recommandations françaises sur la prise en charge thérapeutique portant uniquement sur l'urticaire chronique spontané qui dataient de 2003 [3], a été réalisée en 2020, sous l'égide du Centre de preuves en Dermatologie, avec la participation du Groupe urticaire (GUS) de la Société française de Dermatologie [4]. Elles ont été publiées en 2021.

Actualités dans le diagnostic de l'urticaire chronique

1. Un diagnostic clinique

La nomenclature classant l'urticaire chronique en urticaire chronique spontané (UCS), caractérisée par la survenue des poussées chroniques sans facteur spécifique particulier et en urticaires chroniques inductibles (UCind) caractérisées par la survenue de poussées

déclenchées par des facteurs spécifiques, a été validée avec un consensus fort. En comparaison de la dernière conférence de consensus internationale, il n'y a pas eu de modifications sur la classification des urticaires. Certains aspects ont cependant été détaillés ou décrits plus précisément. En particulier, l'association fréquente entre l'UCS et les UCind.

Comme cela était déjà le cas dans la dernière conférence de consensus de 2016, l'urticaire doit être différenciée de nombreuses autres maladies parfois associées à des poussées de type urticariennes mais dont la physiopathologie, la prise en charge diagnostique et thérapeutique et parfois l'évolution sont bien différentes de l'urticaire classique.

Les différents diagnostics différentiels de l'urticaire sont détaillés **tableau I**.

2. Les examens complémentaires doivent être limités dans l'urticaire

En cas d'urticaire aiguë spontanée, aucun examen complémentaire n'est

nécessaire ; cette recommandation allant contre la réalisation d'un bilan systématique en cas d'urticaire aiguë spontanée est un consensus fort (≥ 90 % de votes). La seule exception est pour l'urticaire aiguë allergique, au cours de laquelle un bilan allergologique doit être réalisé.

En cas d'UCS, un bilan restreint mais minimal doit être systématiquement réalisé avec une numération formule sanguine et un dosage de la C-reactive protein (CRP). Dans les centres experts dans la prise en charge de l'urticaire, des examens additionnels sont à réaliser ; dosage des IgE totales et des Immunoglobulines G anti-thyroperoxydase (IgG anti-TPO) afin d'affiner le sous-type physiopathologique d'UCS.

D'autres examens complémentaires additionnels peuvent être nécessaires en fonction des manifestations cliniques présentées par le patient (tryptase, dosage de TSH...) mais elles ne sont pas à réaliser systématiquement. Ces recommandations sur les explorations à réaliser au cours de l'UCS et de faire un bilan

- Mastocytose maculo-papuleuse (urticaire pigmentaire) et mastocytose indolente systémique avec atteinte cutanée.
- Syndrome d'activation mastocytaire.
- Angioedèmes liés à la bradykinine.
- Anaphylaxie induite par l'effort.
- Cryopyrinopathies associées aux syndromes périodiques (CAPS) ; *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome* (FCAS), *Muckle-Wells Syndrome* (MWS) ou *Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease* (NOMID).
- Syndrome de Schnitzler (*recurrent urticarial rash and monoclonal gammopathy, recurrent fever attacks, bone and muscle pain, arthralgia or arthritis and lymphadenopathy*).
- Maladie de Still de l'adulte.
- Syndrome de Gleich syndrome.
- Syndrome de Wells (dermatoses granulomateuses avec éosinophilie/cellulite à éosinophiles).
- Pemphigoïde bulleuse (au stade pré-bulleux).

Tableau I: Les différents diagnostics différentiels de l'urticaire.

très restreint sont des consensus forts ($\geq 90\%$ de votes).

En cas d'UCind, les tests de provocation sont recommandés pour affirmer avec certitude le diagnostic et déterminer le seuil de déclenchement pour le patient. Ces tests de provocation sont actuellement bien standardisés ; les modalités précises de leurs réalisations pratiques et de leur interprétation sont bien détaillées dans les dernières recommandations publiées en 2016 sur la prise en charge des UCind [5].

Le bilan biologique systématique n'est pas recommandé dans les UCind isolées, seuls les urticaires au froid et le dermographisme symptomatique nécessitent un bilan biologique minimal, avec une numération formule sanguine et une CRP, en l'absence d'autres points d'appel cliniques. Dans l'urticaire au froid, d'autres examens biologiques pour éliminer des diagnostics différentiels peuvent être réalisés. Il en est de même dans les UCind : il existe un consensus fort ($\geq 90\%$ de votes) pour la réalisation des tests de provocation et limiter les explorations biologiques en cas d'UCind.

Actualités dans la prise en charge thérapeutique de l'urticaire

1. Objectifs de la prise en charge thérapeutique

L'objectif du traitement au cours de l'urticaire chronique est la rémission complète des symptômes d'urticaire, avec un consensus fort en ce sens ($\geq 90\%$ de votes), en privilégiant la sécurité des traitements et la qualité de vie de chaque patient.

La réponse au traitement est évaluée par l'UCT qui est un score simple à réaliser et qui va guider la poursuite de la prise en charge thérapeutique :

– un score UCT < 12 : la maladie n'est pas contrôlée par le traitement et il est

recommandé de passer au palier de traitement supérieur ;

– un score UCT entre 12 et 15 : la maladie est bien contrôlée, le traitement doit être continué et une optimisation du traitement peut être réalisée ;

– un score UCT = 16 : la maladie est complètement contrôlée, le traitement peut être diminué et/ou espacé en fonction.

2. La prise en charge non médicamenteuse

Des facteurs potentiellement aggravant les poussées d'UCS sont souvent recherchés :

>>> Alimentaires. Les évictions alimentaires avec des régimes sans ou pauvres en pseudo allergènes ou pauvres en histamine n'ont pas fait la preuve de leur intérêt. En effet, les études sont controversées et la preuve de l'intérêt de tels régimes au cours de l'UC n'est rapportée par aucune étude de bonne qualité méthodologique, de type essai randomisé contrôlé contre placebo. Il n'y a pas de recommandation en faveur de ce type de régimes d'éviction.

>>> Médicamenteux. Certains médicaments favorisant les poussées, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens par exemple, doivent être limités dans leur prescription, uniquement s'ils sont suspectés de favoriser les poussées d'UCS chez le patient.

>>> Infections/Inflammation. Il n'y a pas lieu de rechercher systématiquement des infections ou des maladies inflammatoires au cours de l'UCS. Les explorations en ce sens doivent, bien sûr, être réalisées en cas de point d'appel clinique. Les niveaux de preuve bibliographiques de l'éradication de *H pylori* sur l'impact de l'UCS sont faibles.

3. La prise en charge médicamenteuse

>>> Les antihistaminiques

Les antihistaminiques antiH1 de 2^e génération sont recommandés en 1^{re} ligne de

traitement de tous les types d'urticaire aiguë ou chronique avec un consensus fort ($\geq 90\%$ de votes).

Au cours de l'UC en cas d'échec du traitement de 1^{re} ligne à doses standards, l'augmentation des antihistaminiques antiH1 de 2^e génération à 4 fois la dose standard est recommandée avant d'envisager d'autres traitements avec un consensus fort ($\geq 90\%$ de votes) (**fig. 1**). Le traitement par les antihistaminiques antiH1 de 2^e génération à posologies standards et augmentée est recommandé pour tous les types d'urticaires : aiguës, UCS et UCind. Les antihistaminiques sont administrés en continu dans l'UC, sans associer plusieurs antihistaminiques différents en même temps avec un consensus fort. Il est recommandé de ne pas augmenter à plus de 4 fois la dose des antihistaminiques avec un consensus fort ($\geq 90\%$ de votes).

Il a été très clairement montré que les antihistaminiques antiH1 de 1^{re} génération en raison de leurs effets secondaires sédatifs et anticholinergiques, en particulier chez l'enfant mais aussi chez l'adulte, ne sont pas recommandés dans le traitement des UC [6]. Aucune étude comparative ne permet d'en conseiller un plus qu'un autre dans le traitement des urticaires.

L'actualisation des recommandations françaises [4] va dans le même sens en privilégiant la majoration d'une seule molécule d'antihistaminiques antiH1 de 2^e génération (niveau de preuve A) jusqu'à 4 cp par jour, permettant de majorer l'effet thérapeutique (niveau de preuve B2) avec un bon profil de tolérance. Les données publiées de majorations de doses des anti H1 de 2^e génération dans l'urticaire, concernent les molécules suivantes : desloratadine, fexofenadine, levocétirizine, cétirizine, rupatadine, bilastine.

Une revue récente de la littérature, évaluant le risque cardiaque, concluait à l'absence de cardiotoxicité, même à 4 fois la dose pour les anti H1 de 2^e géné-

Mises au point interactives – Allergo. et environnement

ration suivants : bilastine, cétirizine, levocétirizine, ebastine, fexofenadine, loratadine, desloratadine, mizolastine et rupatadine, sous réserve de l'absence de potentiel facteur de risque de cardiotoxicité (syndrome QT long, personne âgée, maladie cardiovasculaire, hypokaliémie ou hypomagnésémie et association médicamenteuse allongeant le QT ou inhibant le métabolisme des anti H1) [7].

>>> L'omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé IgG1 kappa anti-IgE commercialisé en France pour le traitement de l'UCS en cas de réponse insuffisante au traitement antihistaminique anti-H1 chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, depuis novembre 2015.

Dans l'UC, en cas d'échec des antihistaminiques antiH1 de 2^e génération à 4 fois la dose standard après 2 à 4 semaines de traitement en continu, l'omalizumab 300 mg toutes les 4 semaines est recommandé en association aux antihistaminiques avec un consensus fort (≥ 90 % de votes) et des niveaux d'évidence bibliographiques très élevés.

Un algorithme thérapeutique (fig. 1) a été défini en cas d'échec des antihistaminiques à posologies augmentées au bout de 2 à 4 semaines. Ou avant, en cas de symptômes très invalidants, il est recommandé de débiter l'omalizumab en association aux antihistaminiques.

Une méta-analyse récente de l'efficacité de l'omalizumab en association aux anti H1 en vie réelle retrouvait un taux de réponse complète de 72,2 % et un taux de réponse incomplète de 17,8 % [8].

>>> La ciclosporine

La ciclosporine n'a pas l'AMM dans l'UCS en France.

Dans l'UC, il est suggéré d'utiliser la ciclosporine chez les patients non-ré-

pondeurs à l'association antihistaminiques antiH1 de 2^e génération à 4 fois la dose et omalizumab avec un consensus fort (≥ 90 % de votes), avec des niveaux d'évidence bibliographiques élevés. La ciclosporine peut être augmentée jusqu'à la dose de 5 mg/kg/j.

Aucun essai randomisé contrôlé n'a comparé l'omalizumab à la ciclosporine dans l'UC. Le profil de tolérance de la ciclosporine est bien connu et est moins bon que celui de l'omalizumab avec un bon niveau de preuves en termes d'efficacité dans l'UCS.

C'est la raison pour laquelle l'omalizumab a été placé avant la ciclosporine dans l'algorithme thérapeutique des recommandations internationales (fig. 1) [2]. Cet algorithme a été accepté par plus de 70 % des votants ; il fait donc consensus. Cependant, dans les recommandations françaises actualisées, la ciclosporine et l'omalizumab sont mis sur la même ligne thérapeutique, en l'absence d'essai comparatif l'un par rapport à l'autre, et même si les niveaux

de preuves sont très élevés (niveau A) pour l'omalizumab. Cependant, cette recommandation est modérée par l'avis des experts français : "la majorité des experts privilégient l'omalizumab sur la ciclosporine, en association à une quadruple dose d'anti-H1, pour traiter les UCS résistant aux anti-H1 seuls" [4].

>>> Les corticoïdes

La corticothérapie générale au long cours n'est pas recommandée avec un consensus fort (≥ 90 % de votes). Il est suggéré que la corticothérapie orale en cures courtes (20 à 50 mg/jour d'équivalent prednisone chez l'adulte) en traitement d'appoint des exacerbations des UC peut être proposée [2].

Il faut garder en tête que tous les pays qui ont participé aux recommandations internationales n'ont pas tous accès à l'omalizumab et à la ciclosporine et/ou que certains d'entre eux ont des limitations financières et/ou légales de prescription. C'est la raison pour laquelle la corticothérapie peut avoir sa place dans

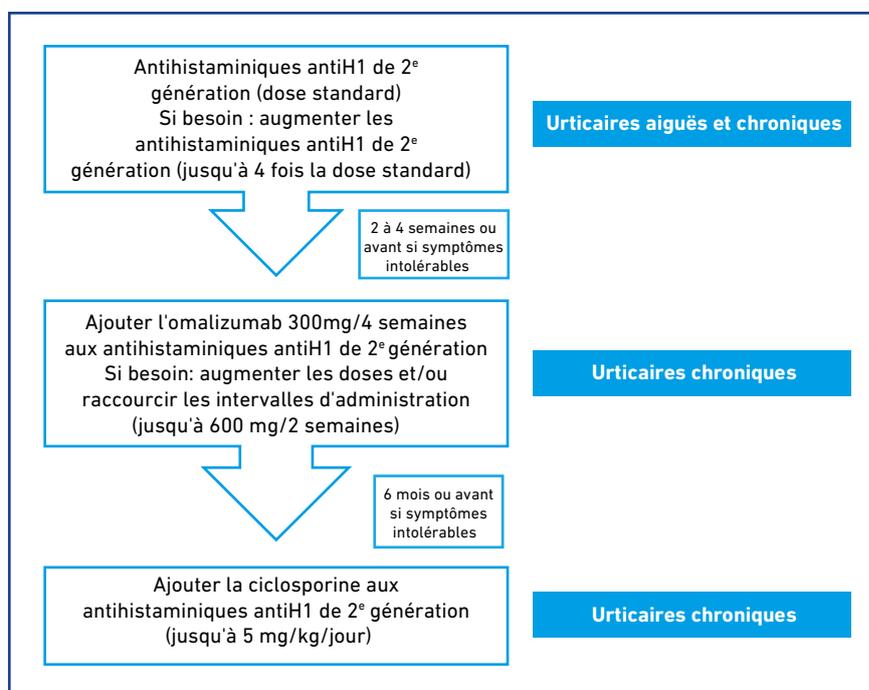


Fig. 1 : Algorithme thérapeutique dans l'urticaire.



Transformer la vie des patients par la science™

S'unir, c'est oser conjuguer les talents et les expertises d'une recherche agile et d'un développement robuste pour créer une entreprise biopharmaceutique de premier plan.

Innover, c'est oser explorer de nouvelles voies thérapeutiques pour proposer des médicaments qui transforment la vie des patients.

Soutenir, c'est oser s'engager pour aider les patients à vaincre des maladies graves comme les cancers, les pathologies du système immunitaire, les maladies cardiovasculaires ou les fibroses. Aucune approche n'est trop audacieuse pour servir les patients.

Une vision unique nous anime : Transformer la vie des patients par la science.

Mises au point interactives – Allergo. et environnement

certaines conditions en cas de poussées d'UC très invalidantes et en l'absence d'autres possibilités thérapeutiques.

L'actualisation des recommandations françaises ne recommandent par l'utilisation de la corticothérapie générale dans la prise en charge de l'UCS [4].

>>> Les autres traitements

Aucune recommandation ne peut être émise sur l'intérêt de l'ajout des antihistaminiques antiH2 en cas de non-réponses aux antihistaminiques antiH1 à doses standards ou augmentées [2], en raison de l'absence d'études de qualité en ce sens. Les recommandations françaises vont dans le même sens dans le traitement de l'UCS [4].

Il en est de même pour les autres traitements qui ont été utilisés dans l'UC. En effet, l'absence de preuve bibliographique ne permet pas de faire des recommandations, mais dans des cas particuliers, pouvant inclure des limitations financières ou légales en fonction des pays, ces traitements peuvent être considérés avec un consensus fort ($\geq 90\%$ de votes). Parmi eux, la doxépine, le montelukast, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil, l'acide tranexamique, la photothérapie, l'hydroxychloroquine, le dapson, la sulfasalazine, la vitamine D, la miltefosine, la colchicine, l'hydroxychloroquine, etc. [2].

L'actualisation des recommandations françaises ne recommande pas l'utilisation du méthotrexate dans le traitement de l'UCS, devant l'absence de supériorité par rapport au placebo en association aux antihistaminiques antiH1 (niveau de preuve B1) [4].

>>> Prise en charge thérapeutique des enfants et des femmes enceintes et allaitantes

Pour les enfants, les mêmes recommandations sont applicables. Il est suggéré d'utiliser le même algorithme que les

adultes dans la prise en charge thérapeutique des urticaires de l'enfant avec précaution, en particulier avec une adaptation posologique en fonction du poids.

L'utilisation des antihistaminiques antiH1 de 2^e génération a fait la preuve de son efficacité et de sa tolérance dans des populations pédiatriques en particulier ; bilastine, cétirizine, descloratadine, fexofenadine, levocétirizine, loratadine et rupatadine. Le choix de l'antihistaminique antiH1 de 2^e génération chez l'enfant va dépendre de son âge et de la mise à disposition de formulations pédiatriques adaptées, de types sirops ou gouttes administrables chez le petit enfant. En fonction des pays, l'âge de prescription des antihistaminiques antiH1 de 2^e génération est variable.

Les autres lignes thérapeutiques sont très peu étudiées chez l'enfant et doivent être maniées avec précaution [2].

En France, les deux seuls antihistaminiques antiH1 de 2^e génération disponibles chez l'enfant pour l'urticaire sont la desloratadine 0,5 mg/mL, solution buvable à partir de 1 an et la cétirizine, solution buvable en gouttes, autorisée à partir de 2 ans.

Les recommandations françaises actualisées vont aussi dans ce sens chez l'enfant : de prescrire des antihistaminiques antiH1 de 2^e génération à dose conventionnelle en 1^{re} intention (niveau de preuve B1) et, en cas de nécessité, d'augmenter les doses, de privilégier la rupatadine (qui n'est plus disponible en solution buvable en France) ou la desloratadine (niveau de preuve B2) [4].

Pour les femmes enceintes et/ou allaitantes, il est aussi suggéré d'appliquer le même algorithme thérapeutique en évaluant à chaque fois le rapport bénéfice/risque pour chaque patiente. Les médicaments contre-indiqués pendant la grossesse et/ou l'allaitement ne doivent pas être utilisés.

Peu de publications sur l'utilisation des antihistaminiques antiH1 de 2^e génération chez la femme enceinte sont rapportées. Des données rassurantes sont disponibles pour le cétirizine et une méta-analyse pour la loratadine [2]. Les recommandations françaises actualisées vont aussi dans ce sens chez la femme enceinte en privilégiant cétirizine, lévocétirizine, desloratadine, pour lesquelles les données publiées sont les plus nombreuses chez la femme enceinte [4].

En ce qui concerne l'allaitement, tous les antihistaminiques antiH1 sont excrétés dans le lait maternel.

L'omalizumab ne semble pas être tératogène au cours de son utilisation pendant la grossesse, de même que la ciclosporine. Mais cette dernière est embryotoxique sur des modèles animaux avec des petits poids de naissance et des naissances prématurées chez la femme. Il faut rester prudent et évaluer le bénéfice/risque des traitements chez chaque patiente en cas de grossesse et/ou d'allaitement.

BIBLIOGRAPHIE

- FRICKE J, ÁVILA G, KELLER T *et al.* Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*, 2020;75:423-432.
- ZUBERBIER T, ABDUL LATIFF AH, ABUZAKOUK M *et al.* The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*, 2022;77:734-766.
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, Société Française de Dermatologie. [Management of chronic urticaria. Recommendations (long text). French Society of Dermatology. National Agency for Health Accreditation and Evaluation]. *Ann Dermatol Venereol*, 2003;130 Spec No 1:1S182-192.
- HACARD F, GRAUDEAU B, D'ACREMONT G *et al.* Guidelines for the management of chronic spontaneous urticaria: recommendations supported by the Centre of Evidence of the French Society of

Dermatology. *Br J Dermatol*, 2021;185:658-660.

5. MAGERL M, ALTRICHTER S, BORZOVA E *et al.* The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*, 2016;71:780-802.
6. CHURCH MK, MAURER M, SIMONS FER *et al.* Risk of first-generation H(1)-

antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*, 2010;65:459-466.

7. CATALDI M, MAURER M, TAGLIALATELA M *et al.* Cardiac safety of second-generation H1 -antihistamines when uposed in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*, 2019;49:1615-1623.
8. THARP MD, BERNSTEIN JA, KAVATI A *et al.* Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult

Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of “Real-world” Evidence. *JAMA Dermatol*, 2019;155:29-38.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultante pour Novartis, Abbvie, Lilly, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi et Bioprojet. Oratrice pour Novartis, Abbvie, Sanofi et LEO Pharma

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
65, rue d'Aguesseau, 92100 Boulogne-Billancourt
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 :



Mises au point interactives – Allergo. et environnement



A. BARBAUD
Service de Dermatologie
et d'Allergologie,
Hôpital Tenon,
AP-HP Sorbonne
Université, PARIS.

Perturbateurs endocriniens et toxicité environnementale des cosmétiques

De multiples critiques sont faites sur les ingrédients des cosmétiques. En ce qui concerne le risque sur la santé humaine, on reproche à certains composants leurs risques photo-allergisants de contact, d'être des perturbateurs endocriniens (PE), d'avoir un pouvoir oncogène et de ne pas pouvoir être détruits par l'organisme dans lequel ils auraient pénétré comme pour les nanoparticules ou les PFAs [1]. On leur reproche aussi un impact environnemental négatif par leurs composants perturbateurs endocriniens, leur impact sur les coraux, la faune et la flore marines, le recours à des composants dérivés de la pétrochimie et l'utilisation de plastique pour leurs emballages ou la consommation d'eau qu'ils induisent.

Les perturbateurs endocriniens

Selon l'OMS, il s'agit de substances ou de mélanges de substances qui altèrent les fonctions du système endocrinien et, de ce fait, induisent des effets nocifs sur la santé d'un organisme et de ses descendants. Ce sont des composés exogènes ayant des effets néfastes sur la santé humaine, qui peuvent agir sur un organisme, ses gonades ou sa progéniture. Ils agissent par différents mécanismes. Ils peuvent imiter les hormones naturelles, principalement les œstrogènes et les androgènes mais aussi, pour certains, les hormones thyroïdiennes. Ils peuvent agir en modifiant le métabolisme des hormones naturelles, leur production, dégradation ou métabolisme.

Ils peuvent bloquer la liaison de l'hormone endogène avec son récepteur cellulaire. Il s'agit alors d'un effet antagoniste. Ils peuvent enfin perturber le transport de l'hormone endogène [1].

Les effets varient d'une molécule à l'autre et pour une même molécule, d'une espèce animale à l'autre. Ils peuvent avoir des effets à vie, voire des conséquences pour la génération suivante. L'effet PE sur une espèce animale, ou *in vitro*, ne prouve pas que la molécule a un même effet chez l'homme. La plupart des études menées chez l'animal correspondent à une exposition orale aux PE. Il est difficile de savoir si les constituants des cosmétiques vont pénétrer dans l'épiderme et être résorbés. En effet, un ingrédient cosmétique pourrait avoir des effets PE, uniquement s'il atteint le derme et diffuse dans la circulation sanguine. Pour la majorité des ingrédients, nous ne connaissons pas leur pourcentage de résorption quand ils sont appliqués sur la peau. Ainsi, pour les cosmétiques, il y a application du principe de précaution vis-à-vis de molécules ayant démontré leur potentiel PE sur des modèles animaux.

Les perturbateurs endocriniens ont été définis en 2017 pour les produits phytopharmaceutiques et les produits biocides [2]. Il y a des réflexions en cours au niveau européen pour étendre cette approche aux autres secteurs réglementés, en particulier celui des produits cosmétiques. À ce jour, il n'y a pas de définition européenne précise de ce qu'est un PE dans un cosmétique. Selon les différentes bases de données et méthodes d'analyse, il y a environ

800 substances chimiques répertoriées pour lesquelles existe un doute sur leurs pouvoirs PE [1-3]. Un petit nombre d'entre elles peut entrer dans la formulation des cosmétiques ou de leurs emballages.

Les substances sont classées comme PE endocriniens selon cinq niveaux différents d'investigation, comme cela a été préconisé en 2002 par l'EDTA (*Endocrine disruptor testing and assessment task force*). Au niveau 1, des données existantes et des modèles informatiques sont utilisés pour trier et classer les substances et les mécanismes par ordre de priorité. Au niveau 2, les effets sont évalués par des essais *in vitro* renseignant sur des mécanismes et des voies de signalisation. Au niveau 3, des essais *in vivo* renseignent sur les mécanismes et les voies de signalisation. Au niveau 4, des essais *in vivo* renseignent sur les effets néfastes des molécules au niveau d'un organisme entier. Au niveau 5, il y a des essais *in vivo* qui renseignent sur les effets indésirables des perturbateurs endocriniens sur le cycle de vie des organismes. L'Europe a également insisté sur la nécessité d'étudier l'effet des molécules suspectes sur l'obésité.

Les dangers des perturbateurs endocriniens à l'étude, ou démontrés pour l'homme, sont résumés dans le **tableau 1** [4]. Brièvement, on évoque de possibles atteintes des fonctions reproductrices et des malformations des organes reproducteurs chez l'homme et chez la femme, des cancers hormonaux dépendants, l'impact sur le développement de l'enfant et l'apparition de maladies métaboliques ou thyroïdiennes. Les PE sont également suspectés d'avoir un

impact négatif en oncogénèse. Comme ils sont ubiquitaires, il est difficile d'isoler et quantifier l'impact individuel de chaque composé chimique environnemental ayant pu entraîner, initier ou promouvoir des processus cancérogènes. Il y a, de plus, des synergies ou des antagonismes entre les PE, des bioaccumulations dans les graisses et des expositions

multiples conduisant à un effet cocktail qui pourraient avoir un impact sur l'oncogénèse.

Dans les cosmétiques, les perturbateurs endocriniens peuvent être étudiés par des méthodes extrêmement nombreuses [5, 6]. Les plus souvent utilisés sont la méthode Watchfrog sur larve de

poisson medaka et les tests cellulaires comme, par exemple, le test CALUX (*bio essai Chemical activated luciferase gene expression*) évaluant l'action des molécules sur un récepteur hormonal cellulaire couplé à une luciférase, cette dernière émettant une luminescence quand le récepteur hormonal est activé.

Les principales molécules contenues dans les cosmétiques pour lesquelles il y a une discussion sur leur potentiel PE sont :

- certains filtres solaires chimiques : benzophénones (surtout 1, 2, 3, 4), les benzylidène camphres, l'homosalate, le 2-ethylhexyl-4-methoxycinnamate (cinoxate), l'OD-PABA, PABA et l'octocrylène;
- certains conservateurs ou antioxydants : parabens, triclosan, triclocarban, éthers de glycol (mais pas le phénoxyéthanol), butyl-hydroxy-anisole (BHA) et butyl hydroxy toluène (BHT);
- *musk fragrances*;
- deux diméthicones ou siloxanes “silicones” : le D4 (cyclotétrasiloxane) et D5 (cyclopentasiloxane);
- le résorcinol;
- les plastifiants des emballages : phtalates, bisphénols;
- les composés perfluorés (PFAs).

Atteinte des fonctions reproductrices et malformations des organes reproducteurs chez l'homme
<ul style="list-style-type: none"> ● Diminution de la qualité du sperme ● Malposition de l'urètre (hypospadié), positionnement anormal des testicules (cryptorchidie) ● Diminution du taux de testostérone
Atteinte des fonctions reproductrices et malformations des organes reproducteurs chez la femme
<ul style="list-style-type: none"> ● Puberté précoce ● Endométriose ● Anomalies de l'ovaire
Cancers hormono-dépendants
<ul style="list-style-type: none"> ● Cancers du sein, de l'utérus, des ovaires, des testicules, de la prostate
Développement de l'enfant et maladies métaboliques
<ul style="list-style-type: none"> ● Faible poids de naissance ● Prématurité ● Troubles du comportement ● Troubles du métabolisme ● Obésité ● Diabète insulino-dépendant de type 2
+ Anomalies thyroïdiennes

Tableau I : Principaux effets évoqués des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine.

Benzophénone-3	Filtre UV
4-méthylènebenzylidène camphor	Filtre UV
Octocrylène	Filtre UV
Benzophénone	
Homosalate	Filtre UV
Benzylsalicylate	Filtre UV
Propylparaben	Conservateur
Triclosan	Conservateur
Triclocarban	Anti-bactérien, anti-fongique
Resorcinol	Oxydant capillaire
BHT (butylated hydroxytoluène)	Anti-oxydant
Kojic acid	Anti-tâche éclaircissant
Genistein	Anti-âge, isoflavone de soja
Daidzein	Anti-âge, isoflavone de soja

Tableau II : Première liste (liste A) des ingrédients des cosmétiques pour lesquels l'Europe a demandé la preuve d'absence d'action perturbatrice endocrinienne.

Butylparaben	conservateur
Methylparaben	conservateur
Butylated hydroxyanisole/BHA	anti-oxydant
Ethylhexyl methoxycinnamate (EHMC)	filtre UV
Octylmethoxycinnamate (OMC)/octinoxate	filtre UV
Benzophénone-1/BP-1, benzophénone-2/BP-2, benzophénone-4/BP-4, benzophénone-5/BP-5	filtres UV
Cyclopentasiloxane/decaméthylcyclopentasiloxane/D5	silicone
Salicylic acid	
Butylphenyl methylpropianol/BMHCA (Lilial)	molécule parfumante
Triphenyl phosphate	plastifiant
Deltaméthrin	pyréthrine, insecticide

Tableau III : Deuxième liste (liste B) des ingrédients des cosmétiques pour lesquels l'Europe a demandé la preuve d'absence d'action perturbatrice endocrinienne.

Mises au point interactives – Allergo. et environnement

Il y a un peu de retard sur le rendu des résultats concernant la demande européenne de démontrer que certains ingrédients des cosmétiques ne sont pas des PE afin de maintenir, ou non, l'autorisation d'utilisation de ces produits comme ingrédients des cosmétiques. La première liste A des composants à l'étude est dans le **tableau II**. La seconde liste B, qui sera étudiée ensuite, est dans le **tableau III**.

Le rapport sur les molécules du groupe A devait être rendu fin 2022, mais en raison de la pandémie COVID-19, les résultats sont retardés.

Les huiles essentielles contiennent-elles des PE ?

Des polémiques existent au sujet de l'article de Ramsey *et al.* paru en 2019 sur le pouvoir PE des huiles essentielles (HE) de lavande et d'arbre à thé (*tea tree oil*) [7]. *In vitro*, les HE de lavande et de tea tree (*Melaleuca alternifolia*) ont activé jusqu'à 20 fois le récepteur aux estrogènes. Parmi les molécules qui pourraient être responsables de cette activation, il faut citer l'alpha terpinéol, le 4-terpinéol, le linalool et le linalyl acétate. Cette étude n'a pas été reproduite par d'autres équipes à ce jour. Il sera important de voir si ces résultats sont confirmés dans un proche avenir. Si c'est le cas, il faudra s'interroger sur l'utilisation de certaines HE (comme le *tea tree oil*) dans de nombreux cosmétiques et surtout dans les déodorants appliqués au niveau axillaire.

Les filtres solaires

Certains filtres solaires chimiques sont photosensibilisants, certains sont suspects d'être PE (**tableaux II et III**). On leur reproche également d'avoir un impact négatif sur la faune et la flore aquatique. Le blanchissement de 10 % des récifs coralliens est survenu au cours de ces 20 dernières années [8]. Il s'agit

d'une perte de symbioses entre les organismes vivants, les zooxanthelles et leur hôte squelettique, le sclérotactini. Bien sûr, ce blanchissement n'est pas lié exclusivement aux filtres solaires mais principalement au réchauffement climatique, à l'excès d'irradiation par les UV, à la pollution par les pesticides et au développement de bactéries. Les photoprotecteurs auraient, eux, un effet direct et indirect en favorisant des réactivations virales lytiques pour les zooxanthelles symbiotiques.

Certains remettent en question le rôle des filtres solaires au prétexte qu'ils ne seraient pas forcément en contact avec les coraux. Contre cet argument, il faut noter deux études. L'une montre bien qu'au large de certaines plages d'Okinawa, une île japonaise, on retrouve les filtres solaires utilisés par les Japonais en face des plages qu'ils fréquentent et les filtres utilisés par les militaires américains en face des plages qu'ils fréquentent [9]. Par ailleurs, une étude de 2021 a montré qu'il y avait bien un dépôt des filtres solaires au fond des rivières et que cela avait un impact sur le développement des poissons [10]. L'effet délétère des filtres solaires sur les coraux a été étudié *in vitro*. Macroscopiquement et microscopiquement en mettant en présence des filtres solaires et un corail coloré par la zooxanthelle vivante, si un filtre est nocif, la zooxanthelle va souffrir puis mourir. Macroscopiquement le corail devient blanc, ne laissant que le sclérotactini sans la zooxanthelle. En microscopie électronique ou par étude de l'auto-fluorescence, l'altération des zooxanthelles en présence de filtres solaires peut être étudiée [11].

Heureusement, il existe des filtres solaires chimiques qui sont dénués des faits PE. Il faut mettre en balance le bénéfice-risque des filtres solaires. On considère qu'il y a au moins 14 000 tonnes d'écrans solaires déversées dans les océans par an [8]. Si certains filtres chimiques sont avérés PE dans les listes A et B des molécules sous surveillance

(**tableaux II et III**), il faudrait qu'ils disparaissent très rapidement des formulations des écrans solaires. Il y a également un doute sur l'effet délétère sur les coraux de l'oxyde de zinc sous forme de nanoparticules. Enfin, un risque sur le développement des poissons a été rapporté, principalement avec la benzophénone 3 [10].

En tant que dermatologues, nous devons aussi mettre en avant le bénéfice des filtres solaires face à l'explosion du nombre de cancers cutanés et il est impératif de proposer des protections de la peau extrêmement efficace contre les UV afin de limiter l'impact négatif des écrans solaires. Bien sûr, il faut insister sur l'importance de la protection vestimentaire et du respect des consignes de non-exposition solaire entre 11 et 16 h. Si un écran solaire est appliqué, il doit au moins avoir un indice 30. Les écrans solaires sont des cosmétiques de formulation difficile avec de rigoureux critères de stabilité à respecter. S'il fallait s'assurer de leur innocuité pour l'humain et l'environnement, il faudrait aussi s'assurer qu'ils sont efficaces avec un rapport protecteur UVB/UVA à 3 et que le produit reste stable y compris à 40 °C.

Les nanoparticules

Dans la liste des ingrédients, en code INCI, les molécules des cosmétiques sous forme de nanoparticules doivent être étiquetées entre crochets [nano]. Sur un épiderme non lésé, leur diamètre ne permet pas leur résorption. Les nanos dans les cosmétiques sont retrouvés principalement dans les écrans solaires et dans les crèmes de jour. Par voie orale ou inhalation, sur les rongeurs, le nano dioxyde de titane agit à plusieurs niveaux : système immunitaire, système nerveux central, rein, foie, rate et fertilité. Il pourrait aussi exister une action de génotoxicité et de carcinogénicité. Les molécules sous forme nano sont interdites dans les dentifrices, les produits appliqués sur les lèvres et les sprays.



RINVOQ[®]
upadacitinib

**AIDEZ VOS PATIENTS À ROMPRE
LE CYCLE INFERNAL¹ 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 2^{ème} ligne, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.^{2,3}

• RINVOQ[®] 15 mg et 30 mg (upadacitinib) est un traitement systémique de **2^{ème} ligne** à réserver aux **adultes** atteints de **dermatite atopique modérée à sévère** qui nécessitent un traitement systémique, **en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine**. Compte tenu de la **toxicité de la ciclosporine**, contre-indiquée chez les moins de 16 ans, RINVOQ[®] 15 mg (upadacitinib) est un traitement systémique de **1^{ère} 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 2^{ème} ligne (chez les adultes) ou 1^{ère} 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.³

• Conformément aux recommandations du PRAC (EMA) suite à la réévaluation des anti-JAK, leur prescription dans leurs indications AMM est recommandée uniquement si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans, les fumeurs (actuels/anciens) et en cas de risque accru de troubles cardiovasculaires majeurs et de cancer. Et ils doivent être utilisés avec prudence en cas d'existence de facteurs de risque d'autres thromboembolies veineuses.

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=18-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

■ Mises au point interactives – Allergo. et environnement

Il paraît prudent de déconseiller leur utilisation sur une peau lésée.

■ Les produits dérivés de la pétrochimie dans les cosmétiques

La vaseline, les huiles minérales et certaines cires sont des dérivés d'hydrocarbures, utilisées comme ingrédients cosmétiques. S'ils sont très décriés pour leur impact environnemental, il a été démontré qu'ils n'avaient pas d'effet néfaste sur la santé humaine.

Si l'utilisation d'ingrédients cosmétiques issus de la pétrochimie était poursuivie, elle passerait en 2050 avant les besoins pétroliers pour les transports. L'industrie cosmétique travaille à l'heure actuelle au remplacement des produits dérivés de la pétrochimie par des matières biosourcées. Bien sûr, il faudra à l'avenir faire attention de ne pas, à son tour, épuiser la biomasse.

■ Les plastiques

Certains plastiques ont un pouvoir perturbateur endocrinien. Il s'agit des phtalates, du bisphénol A et du phosphate de triphényle. Le bisphénol A est un PE avéré. Il a rarement été dosé dans les cosmétiques et pourtant, il y est présent par un passage contenant-contenu. Sa résorption cutanée est aisée. Les autres bisphénols sont également nocifs pour la santé. Le phosphate de tri-phényle est un PE suspecté, toxique pour les milieux aquatiques et en particulier les poissons. Les phtalates sont des PE avérés. Ils ont, chez l'homme, un impact sur le poids, le risque cardiovasculaire et sont, de plus, bioaccumulables.

Lorsqu'ils sont appliqués sur la peau, 5 % de la quantité appliquée est résorbée. Depuis 2011, la plupart des phtalates sont interdits comme ingrédients des cosmétiques. Seul le diéthylphtalate (DEP) est encore autorisé comme solvant

des parfums car il est un dénaturant de l'éthanol. Il peut aussi être retrouvé dans les déodorants.

Le passage des PE des contenants au contenu peut se faire lors du stockage des matières premières, lors de leur transport, de l'usinage du cosmétique, du stockage chez le vendeur puis chez le consommateur. Outre cette toxicité humaine, il existe bien sûr un fort impact environnemental des contenants en plastique.

Comment peut-on réduire les plastiques ? Le cosmétique en vrac se développe, son point faible est sa conservation et son risque de contamination bactérienne. Il ne résout pas le passage contenant-contenu des PE des plastiques.

Il faut que les emballages soient en plastique recyclé et recyclable. Les écorecharges permettent de limiter l'utilisation de récipients en plastique.

Comme dermatologue, il faut s'opposer absolument à l'utilisation d'échantillons de cosmétiques qui génèrent une quantité de plastique très importante pour un contenu très limité.

Nous avons pu noter dans les années qui viennent de s'écouler une modification des emballages de certains cosmétiques avec des contenants moitié carton/moitié plastique, une réduction de l'épaisseur des emballages plastiques et des bouchons et une utilisation de matières premières recyclées pour les packagings.

■ Les Per et polyfluoroalkylés les PFAS – Les produits chimiques éternels = forever chemicals

Il existe des milliers de PFAs [12]. Ils ont été synthétisés pour leurs propriétés antiadhésives, imperméabilisantes, leur résistance aux fortes chaleurs. Les liaisons chimiques qui les composent sont extrêmement solides et indestructibles.

Ces molécules éternelles peuvent contaminer tous les milieux, l'eau, l'air, les sols et les sédiments. On leur reproche leur toxicité car ils peuvent entraîner une augmentation du taux de cholestérol, être cancérigènes, avoir des effets sur la fertilité et le développement fœtal. Ils sont, par ailleurs, suspectés d'interférer avec le système endocrinien, thyroïdien et immunitaire. Certains PFAs sont retrouvés dans les formulations cosmétiques. Nous ne savons pas si des PFAs sont utilisés dans les emballages des cosmétiques. Dans la liste des ingrédients, en code INCI, ils apparaissent avec, dans leur nom chimique, la racine "perfluoro". Ces molécules très néfastes méritent d'être totalement bannies des formulations cosmétiques.

■ Cosmétiques et eau

L'eau est l'ingrédient principal de très nombreux cosmétiques. 50 à 80 % du cosmétique est de l'eau non certifiable. L'eau est utilisée pour solubiliser les actifs ou rendre la texture du cosmétique plus fluide. En France, 93 % de l'eau consommée à domicile sont utilisés pour l'hygiène corporelle, les sanitaires et l'entretien. De nombreuses approches sont à l'étude dans l'industrie cosmétique pour diminuer la consommation d'eau par et pour les cosmétiques. Il faut prendre en compte le cycle de vie entier du produit. Il faut mesurer la consommation d'eau pour l'obtention ou la fabrication des matières premières, pour la fabrication du cosmétique, s'intéresser à des formulations moins riches en eau, ce qui aboutit parfois à la substitution de produits liquides (gels de douche, shampoings, dentifrices...) en formulation solide. Ces derniers ne nécessitent pas de conservateur, contiennent bien sûr, moins ou pas d'eau, subissent moins de dégradation de certains de leurs ingrédients comme la vitamine C. Ils permettent de réduire le poids des déchets d'emballage et nécessitent moins d'emballages hermétiques plastiques. Il faut les protéger d'une trop longue exposition à l'eau car ils fondent

très vite. Il faut aussi s'assurer que ces cosmétiques soient respectueux de la réglementation avec un affichage complet de leurs ingrédients en code INCI.

La protection de l'eau passe aussi par l'amélioration de la fin de vie du cosmétique, certaines firmes ont mis au point des méthodes pour traiter ou réutiliser les eaux usées de l'industrie cosmétique, par exemple en récupérant de l'eau clarifiée [13]. Enfin, il faut améliorer l'utilisation du cosmétique par le consommateur et réduire la consommation d'eau lors du rinçage ou du démaquillage.

La prise en compte de l'impact environnemental

Certaines firmes cosmétiques, à l'heure actuelle, ont développé leur propre index attestant de la prise en compte globale de la protection environnementale. Ces notations environnementales sont faites par les firmes elles-mêmes. Les critères pris en compte sont l'écoconception de la formule du cosmétique et de son emballage, l'empreinte carbone pour la fourniture des ingrédients, l'utilisation de matières recyclées et recyclables, une usine éco-responsable, l'empreinte carbone globale, le respect des droits du travail lors de la production des ingrédients

et le recours à des fournisseurs locaux et engagés pour l'inclusion sociale. On peut regretter qu'il n'y ait pas de notation européenne indépendante, mais l'apparition de ces notations est un progrès pour l'industrie cosmétique.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARBAUD A, LAFFORGUE C. Risks associated with cosmetic ingredients. *Ann Dermatol Venereol*, 2021;148:77-93.
2. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Environnement/Perturbateurs-endocriniens#toc-les-sources-d-exposition-aux-perturbateurs-endocriniens>
3. KARTHIKEYAN BS, RAVICHANDRAN J, APARNA SR *et al*. DEDuCT 2.0: an updated knowledge base and an exploration of the current regulations and guidelines from the perspective of endocrine disrupting chemicals. *Chemosphere*, 2021;267:128898.
4. <https://orme-conseil.com/perturbateur-endocrinien-liste>
5. WANG LH, CHEN LR, CHEN KH. *In vitro* and *vivo* identification, metabolism and action of xenoestrogens: an overview. *Int J Mol Sci*, 2021;22:4013.
6. MARTÍN-POZO L, GÓMEZ-REGALADO MDC, MOSCOSO-RUIZ I *et al*. Analytical methods for the determination of endocrine disrupting chemicals in cosmetics and personal care products: a review. *Talanta*, 2021;234:122642.
7. RAMSEY JT, LI Y, ARAO Y *et al*. Lavender products associated with premature thelarche and prepubertal gynecomastia: case reports and endocrine-disrupting chemical activities. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019;104:5393-5405.
8. DANOVARO R, BONGIORNI L, CORINALDESI C *et al*. Sunscreens cause coral bleaching by promoting viral infections. *Environ Health Perspect*, 2008;116:441-447.
9. TASHIRO Y, KAMEDA Y. Concentration of organic sun-blocking agents in seawater of beaches and coral reefs of Okinawa Island, Japan. *Mar Pollut Bull*, 2013;77:333-340.
10. LUCAS J, LOGEUX V, RODRIGUES AMS *et al*. Exposure to four chemical UV filters through contaminated sediment: impact on survival, hatching success, cardiac frequency, and aerobic metabolic scope in embryo-larval stage of zebrafish. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021;28:29412-29420.
11. DOWNS CA, KRAMARSKY-WINTER E, FAUTH JE *et al*. Toxicological effects of the sunscreen UV filter, benzophenone-2, on planulae and *in vitro* cells of the coral, *Stylophora pistillata*. *Ecotoxicology*, 2014, 23:175-191.
12. <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/and-polyfluoroalkyl-substances-pfas-cosmetics>
13. <https://clarification.co/blogs/infos/consommation-eau-reduire>

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

Questions flash – Allergologie et environnement

Perturbations climatiques : la peau, un organe au premier plan

→ J.-D. BOUAZIZ

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les changements de climats et des températures modifient le risque de maladies vectorielles et de maladies liées à l'eau. Enfin, le réchauffement du climat avec la fonte des glaciers expose à la réémergence de microbes préhistoriques appelés les "super bugs" avec une résistance aux anti-infectieux partiellement inconnue.

Dans ce flash, nous rappellerons quelques cas de maladies vectorielles importantes à connaître pour le dermatologue, quelques dermatoses liées à l'eau et expliquerons le concept de "super bugs".

La maladie de Lyme due à *Borrelia Burgdorferi* représente 50 000 diagnostics en médecine générale en France dont 95 % de cas à type d'érythème chronique migrant et 800 hospitalisations par an. Il faut penser à la forme tertiaire de maladie de Lyme (acrodermatite chronique atrophique) devant un aspect violacé et parfois empâté monomélisque d'un bras, d'une jambe ou parfois d'une main ou d'un pied. Il faut penser à la fièvre boutonneuse méditerranéenne (*Rickettsia Conorii*) devant un tableau d'escarre d'inoculation, de fièvre et d'exanthème maculopapuleux, parfois discrètement purpurique. Le tableau de fièvre + ulcération cutanée + lymphangite réactionnelle, en France doit faire évoquer les diagnostics suivants : TIBOLA1, SENLAT2, DEBONEL3, LAR4 (*Rickettsia spp*) et la tularémie (*Franciscella Tularensis* qui est un bacille gram négatif).

Les modifications du climat entraînent la prolifération d'algues brunes (exemples : les sargasses), d'algues rouges ou d'algues vertes qui peuvent entraîner sur la peau

des dermatoses urticariennes ou eczématiformes. Un certain nombre de toxines présentes dans ces algues en sont la cause : on les appelle des phycotoxines.

Le réchauffement climatique, en entraînant la fonte des glaciers et du permafrost (ou pergélisol = cryosol gelé en permanence au moins 2 ans) fait émerger des microbes (bactéries, virus) préhistoriques qui pourraient être pathogènes pour l'homme, soit directement, soit en transférant du matériel génétique (plasmides, intégrons) de résistance aux microbes contemporains en les rendant résistants aux anti-infectieux.

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

Dermatite atopique chez l'enfant : quand rechercher une allergie alimentaire ?

→ S. WANIN

Service d'Allergologie pédiatrique, hôpital universitaire Armand Trousseau, PARIS.

Si l'allergie alimentaire peut être responsable de manifestations d'hypersensibilité immédiate chez l'atopique, pour la dermatite atopique il faut distinguer les conséquences et l'étiologie. En effet, les explorations allergologiques de type prick-tests et dosages d'IgE spécifiques des trophallergènes, reflètent une sensibilisation plus fréquente chez l'enfant ayant une dermatite atopique mais ne sont pas forcément corrélés à une allergie clinique. Dans les formes retardées, il n'y a pas de tests diagnostic validés puisque les patch-tests alimentaires ne sont plus utilisés. Il faudra avoir recours au test d'exclusion-réintroduction pour évoquer l'imputabilité d'un allergène dans la genèse des lésions d'eczéma. Les conséquences de régimes d'éviction non per-

tinents sont lourdes et peuvent mener à des carences nutritionnelles graves (calcium, zinc, etc.) mais également à une perte de la tolérance IgE, à des anaphylaxies secondaires et une altération de leur qualité de vie.

1. La dermatite atopique est une entité associée aux maladies atopiques de type asthme, rhino-conjonctivite allergique et allergies alimentaires IgE médiées

La dermatite atopique est un facteur de risque de sensibilisations allergéniques alimentaires et respiratoires plus fréquentes, en raison d'une sensibilisation par voie cutanée sur peau lésée [1]. Il a été retrouvé dans une cohorte française (ORCA) jusqu'à 58 % de sensibilisations alimentaires et 67 % de sensibilisations aux aéroallergènes [2].

C'est uniquement en cas de manifestations cliniques évocatrices (urticaire, dyspnée, angioedème, hypotension), que le diagnostic d'AA IgE médiée peut être posé. Le test de provocation (TPO) oral est donc le plus souvent indispensable au diagnostic d'allergie alimentaire. Celui-ci n'est positif que dans 1/3 des cas de sensibilisations alimentaires, ce qui témoigne de la fréquence des sensibilisations alimentaires asymptomatiques [3]. Ces sensibilisations aux trophallergènes peuvent se compléter par les pneumallergènes et devenir un facteur de risque de compléter les pathologies atopiques comme l'asthme [4].

Au contraire, la voie de contact digestive est une voie tolérogène incitant les différentes recommandations internationales à prôner une diversification précoce des enfants et cela même s'ils sont atteints d'une dermatite atopique.

2. La dermatite atopique modérée à sévère est associée à un risque plus élevé d'allergie IgE médiée et notamment à l'œuf et à l'arachide [5]

Parmi les facteurs de risque de développer une allergie IgE médiée à l'arachide,

BIENTÔT DISPONIBLE

SPEVIGO® EST INDIQUÉ CHEZ LES ADULTES DANS LE TRAITEMENT DES
POUSSÉES DE PSORIASIS PUSTULEUX GÉNÉRALISÉ (PPG) EN MONOTHÉRAPIE.⁽¹⁾

Contrôlez enfin les poussées de PPG

Spevigo® est indiqué chez les adultes dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) en monothérapie.⁽¹⁾

Traitement de 1^{re} intention.⁽²⁾

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.



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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Spevigo®.

2. Avis de la Commission de la transparence du 19 avril 2023.

 **Spevigo®**
(spésolimab)

 **Boehringer
Ingelheim**

Questions flash – Allergologie et environnement

la dermatite atopique modérée à sévère est le premier facteur de risque retrouvé devant les ATCD familiaux et la présence d'une autre allergie alimentaire. Il faudra pour ces enfants être accompagnés dans leur diversification par un allergologue.

3. L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV), qui associe eczéma, troubles digestifs et retard de croissance, a été décrite [6]

Il faudra réaliser un test d'exclusion-réintroduction de 4 semaines pour prouver ce diagnostic. Un suivi allergologique et nutritionnel est indispensable. L'éviction essaiera d'être la plus courte possible et il faudra vérifier l'absence de perte de la tolérance IgE médiée au lait de vache lors des essais de réintroduction.

Conclusion

Les mécanismes en cause dans la dermatite atopique sont multiples : génétiques, immunologiques et environnementaux. Tous ces facteurs modulent l'expression clinique de la DA et doivent être pris en charge conjointement pour un traitement optimal. La corticophobie reste le principal facteur d'échec thérapeutique dans la DA. La recherche d'une cause alimentaire aggravant la DA ne devra donc être réalisée qu'après avoir réglé la question de la corticophobie et de l'éducation thérapeutique chez le malade et son entourage, notamment une éducation de l'hygiène des mains lors de l'application des émoullients.

Il convient précocement d'inciter les familles à ne pas décaler la diversification et pour certains, les plus sévères, les accompagner notamment pour l'œuf et l'arachide.

BIBLIOGRAPHIE

1. LACK G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 121:1331-1336.
2. JUST J, DESLANDES-BOUTMY E, AMAT F *et al.* Natural history of allergic

sensitization in infants with early-onset atopic 1 dermatitis: results from ORCA Study. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014;25:668-673.

3. CHANG A, ROBISON R, CAI M *et al.* Natural history of food-triggered atopic dermatitis and development of immediate reactions in children. *J allergy clin immunol pract*, 2016;4:229-236.
4. AMAT F, SAINT-PIERRE P, BOURRAT E *et al.* Early-onset atopic dermatitis in children: which are the phenotypes at risk of asthma? Results from the ORCA cohort. *PLoS One*, 2015;10:e0131369.
5. KEET C, PISTINER M, PLESA M *et al.* Age and eczema severity, but not family history, are major risk factors for peanut allergy in infancy. *J Allergy Clin Immunol*, 2021;147:984-991.
6. FIOCCHI A, BROZEK J, SCHÜNEMANN H *et al.* World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy J*, 2010;57-161.

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

Allergie aux topiques corticoïdes

→ E. COLLET, C. LELEU

Service de Dermatologie,
unité de Dermato-allergologie
Hôpital François Mitterrand, DIJON.

Les dermocorticoïdes, par leurs propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices, sont les traitements de référence de nombreuses dermatoses. Ils peuvent paradoxalement être source d'allergie avec une fréquence estimée entre 0,5 % et 5 % [1]. Ces dermatites de contact aux topiques corticoïdes sont mal connues, et diagnostiquées avec retard. Elles doivent être systématiquement évoquées devant la pérennisation ou l'aggravation d'une dermatose inflammatoire habituellement corticosensible [2-4] et sont souvent observées au cours de pathologies nécessitant l'utilisation répétée des dermocorticoïdes,

telles les dermatites péri-ulcéreuses ou la dermatite atopique [4].

1. Quels sont les modes de sensibilisation ?

L'application directe sur la peau est la voie de sensibilisation la plus fréquente mais d'autres voies sont possibles, notamment après contact avec les muqueuses nasales ou bronchiques. Des dermatites allergiques aéroportées sont rapportées chez les patients traités par corticoïdes inhalés pour leur asthme ainsi que dans leur entourage soumis indirectement à leurs aérosols. Des eczémas de contact professionnels sont décrits chez des infirmières exposées aux aérosols de budésonide (*fig. 1 et 2*). Des réactions allergiques sont également observées après utilisation de formes



Fig 1 : Eczéma aéroporté de la face chez une infirmière exposée aux aérosols de budésonide.



Fig. 2 : Patch-test positif au budésonide.

ophtalmologiques de topiques corticoïdes ainsi que des traitements locaux des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif [2].

2. Des aspects cliniques atypiques

Les dermatites de contact aux dermocorticoïdes sont cliniquement et chronologiquement atypiques [2, 4]. Les propriétés anti-inflammatoires intrinsèques de ces molécules tendent à inhiber les manifestations de la sensibilisation et expliquent le caractère tardif et modéré des réactions. Le diagnostic est donc suspecté devant un eczéma chronique plutôt qu'aigu. L'aspect le plus caractéristique est celui d'une éruption sur la zone traitée avec un renforcement périphérique ("effet bord"), annulaire, d'évolution centrifuge [2, 4]. La sensibilisation nasale ou buccale se traduit par un eczéma péri-oral associé à un important œdème. L'inflammation bronchique iatrogène peut majorer l'obstruction respiratoire et le bronchospasme. Une stomatite est parfois observée [2, 4]. L'allergie de contact aux collyres corticoïdes entraîne une conjonctivite et un eczéma palpébral mais, parfois, des symptômes plus discrets comme une sécheresse oculaire, un larmoiement ou un prurit [2, 4]. L'administration systémique de ces molécules peut être à l'origine de réactivation d'eczémas sur des sites préalablement traités, d'éruptions eczématiformes diffuses ou d'érythrodermies [2].

3. Des tests cutanés incontournables

Les patch-tests sont essentiels au diagnostic d'eczéma de contact aux dermocorticoïdes à condition de respecter une technique rigoureuse. Les propriétés anti-inflammatoires de la molécule testée rendent leur interprétation parfois difficile. Un effet "bord" inhabituel peut s'observer sur le patch-test (*fig. 3*) [2]. Une lecture classique à 48 h et 72 h/96 h doit être complétée par une lecture plus tardive à J7. Svendsen *et al.* évaluent à 28 % la proportion de sensibilisations méconnues lorsque cette lecture tardive



Fig. 3: "Effet bord" d'un patch-test à un corticoïde.

n'est pas effectuée [5]. Le véhicule le plus adapté pour tester les corticoïdes semble être l'éthanol à 0,1 % qui permet une meilleure pénétration cutanée, mais ces patch-tests ne sont réalisables que dans des centres spécialisés. Le véhicule habituel des patch-tests commercialisés reste donc la vaseline [2-5].

Deux marqueurs d'allergie aux topiques corticoïdes sont présents dans la batterie standard européenne : le budésonide (0,01 % vas) et le tixocortol-21-pivalate (0,1 % vas). Ces deux marqueurs ainsi que l'hydrocortisone-17-butyrate sont présents dans le TRUE test (laboratoire Smartpractice). Ils identifient 80 à 89 % des cas d'allergies aux corticoïdes topiques suivant les études. Une étude danoise rétrospective récente portant sur 6 823 malades allergiques aux dermocorticoïdes trouve une sensibilisation globale stable (2,7 %) mais une augmentation des allergies au tixocortol-21-pivalate, notamment chez les femmes et les sujets de plus de 40 ans [6]. Les mêmes auteurs montrent que 11,8 % des patients échappent aux trois marqueurs du TRUE test et que le diagnostic n'a pu être confirmé que par une batterie additionnelle de corticoïdes. Il s'agissait surtout de corticoïdes du groupe 3 de la classification de Baeck (béthaméthasone-17 valérate, clobetasol-17 propionate, dexaméthasone-21 phosphate, aclometasone-17.21 dipropionate). Les auteurs concluent qu'en cas de forte suspicion d'allergie de contact, l'utilisation d'autres marqueurs est indispensable [7]. Ces batte-

ries corticoïdes sont commercialisées par les laboratoires Chemotechnique Diagnostics ou Trolab-Smartpractice. C'est également pour pallier les éventuelles insuffisances du budésonide et du tixocortol-21 pivalate de notre batterie standard européenne que Baeck et Goossens recommandent de tester systématiquement les topiques corticoïdes utilisés par le patient [2]. Des ROAT (*Repeated Open Application Test*) peuvent être proposés.

4. Classification des corticoïdes

Un grand nombre de malades sont sensibilisés à plusieurs corticoïdes (40-85 %) [2, 5]. Pour expliquer ces réactivités croisées, Coopman établit en 1989 une première classification en quatre groupes allergéniques [8] qui sera affinée ensuite en groupes A, B, C et D (D1 et D2) [9]. Plus récemment, s'appuyant sur les données de patch-tests avec une large série de corticoïdes et sur la modélisation moléculaire, Baeck *et al.* proposent une classification simplifiée en trois groupes (groupes 1, 2 et 3) (*tableau I*). Cette classification repose sur la présence d'une substitution méthyle en C16 et sur l'halogénéation de la molécule (*tableau I*) [10, 11]. Deux profils de patients semblent se distinguer [2, 7]:

- ceux réagissant à un groupe limité de corticoïdes (groupe 1 le plus souvent), lié à la chaîne latérale de la molécule, pour lesquels cette classification permet de proposer une molécule de substitution choisie dans un autre groupe;
- ceux réagissant à plusieurs corticoïdes de groupes différents, possiblement sensibilisés au squelette stéroïdien lui-même. Dans ce cas, cette classification peut être prise en défaut et seule l'évaluation individuelle par les patch-tests permettrait de conseiller le patient sur un corticoïde de substitution [2].

Cette classification a été récemment remise en cause par le MCCDG (*Mayo Clinic Contact Dermatitis Group*) [1]. Leur étude rétrospective porte sur 5 637 patients allergiques à une ou plu-

Questions flash – Allergologie et environnement

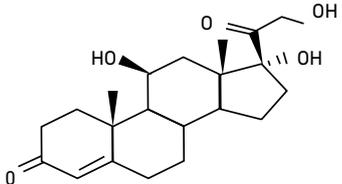
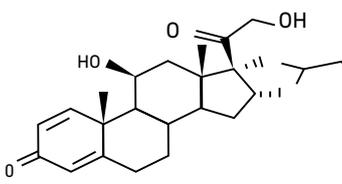
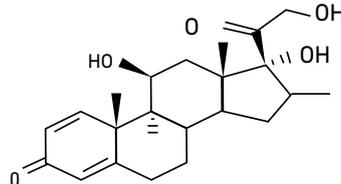
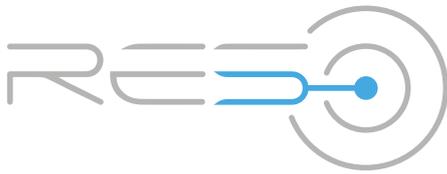
Groupe	1	2	3
Caractéristiques	Pas de substitution méthyle en C16 Pas d'halogénéation (dans la plupart des cas)	Structure C16/C17 cis ketal diol Halogénéation (dans la plupart des cas)	Substitution méthyle en C16 Halogénéation (à l'exception de *)
Structure indicative			
Membres typiques	Budésonide Cloprednol Cortisone acétate Dichlorisone acétate Difluprednate Fludrocortisone acétate Fluorométholone Fluprednisolone acétate Hydrocortisone Hydrocortisone acéponate Hydrocortisone acétate Hydrocortisone 17-butyrate Hydrocortisone 21-butyrate Hydrocortisone hemisuccinate Isoflupredone acétate Maziprédone Médrysone Méthylprednisolone acétate Méthylprednisolone acéponate Méthylprednisolone hemisuccinate Prednicarbate Prednisolone Prednisolone caproate Prednisolone pivalate Prednisolone sodium metasulfobenzoate Prednisolone succinate Prednisone Tixocortol pivalate Triamcinolone	Amcinonide Budésonide (R-isomères)** Desonide* Flucloronide Flumoxonide Flunisolide Fluocinolone acétonide Fluocinonide Halcinonide* Triamcinolone acétonide Triamcinolone bénytonide Triamcinolone diacétate Triamcinolone hexacétonide **Réactions croisées exceptionnelles avec le groupe des acétonides	Alclometasone dipropionate Béclométhasone dipropionate Bétaméthasone Bétaméthasone 17-valérate Bétaméthasone dipropionate Bétaméthasone sodium phosphate Clobetasol propionate Clobétasone butyrate Cortivazol* Désoximetasone Dexaméthasone Dexaméthasone acétate Dexaméthasone sodium phosphate Diflucortolone valérate Diflorasone diacétate Fluméthasone pivalate Fluocortin butyl Fluocortolone Fluocortolone caprylate Fluocortolone pivalate Fluocortolone acétate Fluprednidene acétate Halometasone Meprednisone* Fluticasone propionate Mometasone furoate

Tableau 1: Classification des corticostéroïdes selon Baeck et al. [10, 11].

siens des 18 molécules corticoïdes testées et les réactivités croisées entre les molécules deux à deux ont été analysées. Cette étude suggère que le budésonide, tixocortol-21-pivalate ainsi que l'hydrocortisone-17-butyrate et la triamcinolone ne peuvent pas être considérés comme des marqueurs totalement fiables d'allergie de groupe et qu'un certain nombre de corticoïdes appartenant à des classes différentes dans les classifications A, B, C, D1/D2 ou des groupes 1, 2 et 3 peuvent avoir un taux de sensibilisation croisée > 50 %.

Les liens entre sensibilisation aux topiques corticoïdes et réactions systémiques paraissent encore moins clairs. Une petite série de 14 patients montre que la classification en groupes 1, 2 et 3 n'est pas pertinente chez des patients présentant des réactions systémiques retardées, associées ou non à des réactions topiques. Les auteurs proposent donc la réalisation d'intradermoréactions avec les formes injectables de corticoïdes ou des tests de réintroduction [12].

La fréquence des sensibilisations de contact aux corticoïdes est mal connue et probablement sous-estimée. Le diagnostic repose sur la réalisation de patch-tests avec une lecture tardive à J7. Les marqueurs de la batterie standard européenne doivent être complétés par l'exploration des corticoïdes utilisés par le patient et/ou une batterie additionnelle complémentaire lorsqu'un ou plusieurs corticoïdes sont suspectés. D'autres études seront nécessaires pour préciser les profils de sensibilisations des



La médecine collaborative au service de tous

RETRANSMISSION EN DIFFÉRÉ

RESO, en partenariat avec
Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie,
vous invite à voir ou revoir la retransmission
de la **8^e édition** de

Soirée d'automne

Diffusion **EN DIFFÉRÉ**



COMITÉ SCIENTIFIQUE

Dr Édouard Begon

Dr François Maccari

Le programme

- **Introduction**
Dr Édouard Begon, Pontoise
- **Psoriasis sévère : attention à la cicatrice mémorielle !**
Dr Flore Vanlerberghe, Saint-Etienne – Pr Jean-Luc Perrot, Saint-Etienne
- **DA sévère de la tête et du cou : biothérapie ou JAKi en première intention ?**
Dr Nathalie Beneton Benhard, Le Mans
- **Psoriasis : biothérapies, conception et grossesse, sommes-nous trop prudents ?**
Dr François Maccari, La Varenne Saint-Hilaire
- **Questions/réponses**



<https://soireeautomne1.realites-dermatologiques.com>

Cette diffusion est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Avec le soutien institutionnel de

 **NOVARTIS** et

DUCRAY
LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

Questions flash – Allergologie et environnement

patients, notamment en cas de réactions systémiques associées et la validité de la classification de Baeck *et al.* [10, 11] dans chacun de ces profils.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHEN JY, YIANNIAS JA, HALL MR *et al.* Reevaluating corticosteroid classification models in patient patch testing. *JAMA Dermatology*, 2022;158:1279-1286.
2. BAECK M, GOOSSENS A. Hypersensibilité allergique retardée aux corticostéroïdes. In: Progrès en dermato-allergologie, John Libbey Eurotext. Cours du Gerda de Lyon, 2013;145-156.
3. MILPIED-HOMSI B, GOOSSENS A. Allergie aux dermocorticostéroïdes. *Ann Dermatol Vénérol*, 2001;128:935-937.
4. LE COZ CJ. Hypersensibilité aux corticostéroïdes. *Ann Dermatol Vénérol*, 2002;129:346-347.
5. SVENDSEN SV, MORTZ CG. The benefit of late patch test readings in corticosteroid allergy. *Contact Dermatitis*, 2022;87:466-468.
6. SVENDSEN V, BACH RO, MORTZ CG. Prevalence of contact allergy to corticosteroids in a danish patient population. *Contact Dermatitis*, 2022; 87:273-279.
7. SVENDSEN SV, BINDSLEV-JENSEN C, MORTZ CG. Contact allergy to corticosteroids; is the european baseline series sufficient? *Contact Dermatitis*, 2023;1-7.
8. COOPMAN S, DEGREEF H, GOOSSENS A. Identification of cross reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol*, 1989;121:27-34.
9. MATURA M, GOOSSENS A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy*, 2000;55:698-704.
10. BAECK M, CHEMELLE JA, GOOSSENS A *et al.* Corticosteroids cross-reactivity: clinical and molecular modeling tools. *Allergy*, 2011;66:1367-1374.
11. BAECK M, GOOSSENS A. Immediate and delayed allergic hypersensitivity to corticosteroids: practical guidelines. *Contact Dermatitis*, 2011;66:38-45.
12. VOLTOLINI S, FUMAGALLI F. Delayed corticosteroid hypersensitivity: a clinical management proposal. *EUR. Ann Allergy Clin Immunol*, 2021;53: 171-176.

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

Phytoallergie : quelles sont les plantes les plus à risque d'allergie ?

→ M. AVENEL-AUDRAN
Dermatologue, ANGERS.

Bien que “naturelles”, les plantes contiennent des substances actives dont certaines peuvent être de puissants allergènes. L'allergie peut se manifester lors du contact direct avec la plante mais aussi avec des extraits comme par exemple les huiles essentielles, certaines huiles végétales, ou autres utilisées en topiques.

Pour ce qui concerne l'allergie aux plantes elles-mêmes, le contexte de survenue est évidemment surtout occupationnel (jardiniers, horticulteurs, fleuristes, cuisiniers...), mais pas exclusivement. Chez tout un chacun, un rythme saisonnier est fréquent, mais il arrive aussi que la question se pose devant la découverte fortuite d'un patch-test (PT) positif au lactone mix.

L'allergie cutanée aux plantes peut se manifester par une urticaire allergique de contact (kiwi, pomme de terre...) mais le plus souvent par un eczéma. Les aspects cliniques en sont variables selon la puissance de l'allergène contenu dans la plante. Avec des allergènes forts comme la primine ou l'urushiol, l'eczéma est aigu, souvent bulleux ou même parfois à type érythème polymorphe. Avec un allergène moindre comme la tulipaline ou l'hydrangénol, l'eczéma peut prendre l'aspect d'une dermatite chronique d'irritation. Le mode de contact joue aussi un rôle, ainsi des eczéma aéroportés se voient fréquemment avec les plantes de la famille des Astéracées.

Plusieurs familles de plantes peuvent provoquer une allergie. Les plus redoutables sont les plantes de la famille des **Anacardiées** dont l'allergène,

l'**urushiol**, est capable de sensibiliser dès le premier contact. Le poison ivy (*Toxicodendron radicans*), qui heureusement ne pousse pas à l'état sauvage en Europe, pose un problème de santé publique aux États-Unis. Son cousin *Rhus toxicodendron* est présent dans des médicaments homéopathiques de notre pharmacopée en topique et en granules. Des cas de réactivation d'eczéma après prise de ces granules ont été décrits chez des patients préalablement sensibilisés.

La deuxième famille de plantes pourvoyeuses d'allergies est celle des **Astéracées**. À cette grande famille appartiennent la marguerite, les camomilles, l'arnica, le souci (*Calendula*) et bien d'autres, qui ont en commun de contenir des **lactones sesquiterpéniques**. Les *Frullanias*, de la famille des hépatiques, qui parasitent l'écorce de certains arbres, chênes en particulier, contiennent ces allergènes qui persistent dans la plante sèche de nombreuses années, en particulier sur le bois de chauffage. En raison du contact aéroporté, l'eczéma touche le visage sans respect du triangle sous mentonnier, ce qui permet de le différencier d'un eczéma photo allergique. Les topiques contenant des Astéracées sont aussi à risque allergique.

La tulipe et l'alstroemère (famille des Liliacées) contiennent, quant à eux, de l'**alpha méthylène gamma butyrolactone ou Tulipaline A**. L'eczéma au contact de ces plantes se voit surtout chez les professionnels fleuristes ou horticulteurs qui les cultivent. Il touche typiquement les trois premiers doigts avec un aspect d'eczéma sec et fissuraire, décrit sous le nom de “tulip fingers”.

La **primine** est l'allergène de la primevère d'intérieur (*Primula obconica*) de la famille des **Primulacées**. C'est un allergène fort, responsable d'eczémas aigus parfois aéroportés et aussi d'érythème polymorphe-like. Récemment des cultivars de primevères sans primine ont été mis sur le marché et les cas sont plus rares. La primine a d'ailleurs été reti-

rée de la batterie standard européenne (BSE) de PT. L'allergie à l'hortensia de la famille des Hydrangéacées est rare, sauf à Angers. En effet, c'est le travail répétitif sur les jeunes plants, dont la culture s'effectue à 90 % à Angers, qui en est responsable. **L'hydrangénol** en est l'allergène et l'eczéma ressemble cliniquement en tout point à celui dû aux tulipes.

Les plantes de la famille des **Alliacées** (ail, oignon) contiennent du diallyldisulphide, allergène responsable d'un eczéma chez les personnes qui en manipulent de façon répétitive, comme les cuisiniers.

Enfin les plantes aromatiques de la famille des **Lamiacées, Myrtacées, Lauracées** peuvent aussi être responsables d'allergies, surtout par les **huiles essentielles**, riches en **dérivés terpéniques**.

L'exploration d'une allergie aux plantes comporte la batterie standard européenne qui contient des allergènes d'origine végétale : fragrance mix, baume du Pérou, colophane, lactone mix, hydroperoxydes de linalol et limonène. D'autres se trouvent dans les batteries spécialisées *compositae mix*, extraits de plantes et quelques huiles essentielles. Il est possible aussi de tester toutes les parties d'une plante suspectée, à condition de l'avoir identifiée. En effet, certaines plantes sont irritantes comme, par exemple, les euphorbes (latex) et les oignons de jacinthes (oxalate de calcium)... Il est toujours préférable aussi de tester l'allergène commercialisé, quand il existe, plutôt que la plante elle-même pour éviter des réactions parfois violentes.

Certaines applications pour smartphone sont utiles pour l'identification : *plantsnap*, *plant.net*, *picture this*.

■ Conclusion

Une grande variété de plantes sont responsables d'allergies de contact avec, pour chacune, un allergène particulier et des aspects cliniques variés : de l'eczéma

aigu à la pseudo irritation ou à l'érythème polymorphe-like, avec souvent une rythmicité saisonnière et une prédominance de survenue occupationnelle, mais pas seulement. Il faut souligner l'utilité des PT.

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

Actualités en photoallergie

→ **M. AVENEL-AUDRAN**
Dermatologue, ANGERS.

Revues récentes sur les médicaments photosensibilisants : 393 molécules retrouvées ! Impossible de toutes les connaître. En cas de suspicion de photoallergie, effectuer une recherche dans la littérature [1, 2].

■ De nouveaux médicaments photosensibilisants

La **dronedrone** similaire non iodé de l'amiodarone : photoallergie persistante [3].

La **midostaurine**, inhibiteur de la tyrosine kinase : éruption lichénoïde photodistribuée [4].

■ Redécouverte du potentiel photosensibilisant d'anciens médicaments

Les APS : à propos d'un cas de photoallergie en UVB à l'hydroxychloroquine

- Penser à exposer les PT aux UVB car ils sont négatifs aux UVA [5].

Les benzodiazépines : revue de la littérature de 1964 à 2019, huit cas recensés.

- Rare : 1 photoallergie avec le chlordiazépoxyde, 1 NET photodistribué avec le clorzépaté ; les autres phototoxicités (2 tétrazépam, 3 alprazolam, 1 clobazam) [6].

Nécrolyse épidermique toxique photodistribuée à propos d'un cas. Une entité clinique rare : huit cas rapportés entre 1989 et 2021.

- Prise médicamenteuse de 1 à 8 semaines.
- Toujours exposition solaire préalable dans les 24/72 h.
- Pathogénie mal expliquée.

■ Photoallergie de contact

Les filtres UV le plus souvent responsables d'allergie et photoallergie sont [7] :

- benzophénone-3 ;
- butylméthoxydibenzoyl méthane ;
- octocrylène.

Oxydes de zinc et de titane : 0 cas rapporté.

Le problème du noyau benzophénone : commun à plusieurs molécules, il explique les allergies croisées (ex : oxybenzone/kétoprofène). La fréquence des photoallergies est due à l'ubiquité des benzophénones :

- lunettes de natation [8] ;
- bracelets événementiels [9] ;
- encres diverses [10, 11].

■ Le problème de l'octocrylène (OC)

La diminution des cas de photoallergie à l'OC, sans diminution des cas de photoallergie au kétoprofène, est due à l'utilisation d'un OC pour PT trop purifié [12, 13]. L'octocrylène contient des résidus de benzophénone qui augmentent avec le temps [14].

■ Méthylisothiazolinone dans les PPS

Cette molécule est autorisée aux États-Unis dans les cosmétiques et produits de protection solaire recommandés par les dermatologues (mais interdite en Europe dans les produits non rincés). Elle est plus fréquemment en cause que

Questions flash – Allergologie et environnement

la benzophénone-3 dans les produits de protection solaire aux États-Unis [15].

Phénothiazines topiques toujours d'actualité

Une étude rétrospective dans quatre centres de l'Ouest de la France (de janvier 2007 à octobre 2019) pose la question du rapport bénéfice/risque de ces molécules [16]:

- 14 patients (12 isothipendyl, 1 isothipendyl et chlorproéthazine, 1 prométhazine);
- photosensibilisation persistante pendant 2 ans chez un patient avec l'isothipendyl;
- quatre hospitalisations.

Et toujours le kétoprofène

Une belle observation de photoallergie au kétoprofène par procuration [17].

BIBLIOGRAPHIE

1. HOFMANN GA, GRADL G, SCHULZ *et al.* The frequency of photosensitizing drug dispensings in Austria and Germany : a correlation with their photosensitizing potential based on published literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34: 589-600.
2. HOFMANN GA, WEBER B. Drug-induced photosensitivity : culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. *Dtsch Dermatol Ges*, 2021;19:19-29.
3. AL-JARRAH R, BLASINI A, KURGYIS Z *et al.* Severe photoallergy to systemic dronedarone (Multaq). *Contact Dermatitis*, 2020;83:241-242.
4. CURA P, SALOMON G, BULAI LIVIDEANU *et al.* Midostaurin-induced lichenoid photoallergic reaction in a patient with systemic mastocytosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2022;38: 511-551.
5. PESQUÉ D, PÉREZ-MANICH J, GARCÍA-DÍEZ I *et al.* Drug-induced ultraviolet B photosensitivity due to hydroxychloroquine: the unexpected side effect. *Contact Dermatitis*, 2023; 88:168-170.
6. MOMIN N, PHAN P, ALI A *et al.* Benzodiazepine-induced photosensitivity reactions: a compilation of cases from literature review with Naranjo causality assessment. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2021;37: 505-510.
7. EKSTEIN FS, HYLVA S. Sunscreens: a review of uv filters and their allergic potential. *Dermatitis*, 2023;34:176-190.
8. MELÉ-NINOT G, IGLESIAS-SANCHO M, BERGENDORFF *et al.* Photoallergic contact dermatitis due to benzophenone contained in swimming goggles. *Contact Dermatitis*, 2020; 82: 59-60.
9. TANAHASHI T, SASAKI K, NUMATA M *et al.* Three cases of photoallergic contact dermatitis induced by benzophenone in amusement park wristbands. *Contact Dermatitis*, 2019;80:191-193.
10. TSIOGKA A, LIOPYRIS K, GREGORIOU S. Allergic contact dermatitis associated with benzophenone sensitization after a recent black ink tattoo. *Contact Dermatitis*, 2022;86:549-551.
11. SAMARAN Q, NADIA RAISON-PEYRON N, BRUZE M *et al.* A new case of photoallergic contact dermatitis caused by benzophenones in magazine covers. *Contact Dermatitis*, 2022;86:300-307.
12. ROMITA P, FOTI C, HANSEL K *et al.* Photocontact allergy to octocrylene: a decreasing trend? *Contact Dermatitis*, 2018;78:224-225.
13. AERTS O, GOOSSENS A, BERVOETS A *et al.* Almost Missed it! Photocontact allergy to octocrylene in a ketoprofene-sensitized patient. *Dermatitis*, 2016;27: 33-34.
14. DENDOOVEN E, FOUBERT K, AERTS O *et al.* The presence of benzophenone in sunscreens and cosmetics containing the organic UV filter octocrylene: a laboratory study. *Contact Dermatitis*, 2021;85:69-77.
15. KULLBERG SA, VOLLER LM, WARSHAW EM. Methylisothiazolinone in "dermatology-recommended" sunscreens: An important mimicker of photoallergic contact dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2021;37: 366-370.
16. CARIOU C, DROITCOURT C, OSMONT MN *et al.* Photodermatitis from topical phenothiazines: a case series. *Contact Dermatitis*, 2020;83:19-24.
17. HERZUM A, COZZANI E, PARODI A *et al.* Ketoprofen-induced photoallergic consort contact dermatitis: a difficult diagnosis. *Contact Dermatitis*, 2022; 86:438-439.

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

ROAT tests : indications, réalisation, interprétation

→ E. AMSLER

Service de Dermatologie et Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Le Roat (*Repeated open application test*) ou test d'applications répétées est un test de réalisation simple, utilisé pour l'exploration d'un eczéma allergique de contact (EAC) ou d'un érythème pigmenté fixe (EPF).

ROAT dans l'exploration d'un EAC

1. Indications

Le ROAT peut être utilisé en première intention avant la réalisation d'une enquête allergologique approfondie, pour confirmer la responsabilité d'un produit suspect face à un EAC. Il peut aussi être utilisé, après la réalisation des patch-tests dans les situations suivantes : si un produit suspect est resté négatif ou douteux, pour confirmer la bonne tolérance d'un produit testé négativement, ou pour confirmer la bonne tolérance d'un traitement topique alternatif en cas d'allergie aux dermocorticoïdes par exemple.

Le ROAT peut aussi être utilisé pour tester les ingrédients d'un produit cosmétique fournis par le fabricant lorsque les patch-tests sont négatifs, alors que le patch-test au produit lui-même est positif.

2. Réalisation

Le ROAT consiste à appliquer le produit suspect 2 fois par jour sur une zone

de 5/5 cm sur l'avant-bras en avant du pli du coude. Si le produit suspect doit être rincé dans son usage normal (savon, shampooing, gommage...), il

sera rincé au bout de quelques minutes. Les applications sont poursuivies pendant 10 jours minimum en l'absence de réaction [1]. Une fiche explicative (**fig. 1**) à remettre au patient est téléchargeable sur le site de la société française de dermatologie : <https://www.sfdermato.org>

3. Quels produits tester ?

Tout ce qui est destiné à être mis en contact de la peau ou des muqueuses peut être testé en ROAT : les produits cosmétiques, rincés ou non rincés, les médicaments topiques, comme les collyres et les corticoïdes topiques, les antiseptiques, les huiles essentielles diluées, etc.

Les produits cosmétiques notoirement irritants comme les crèmes dépilatoires par exemple, ne seront pas testés en ROAT. De même, les produits capillaires contenant des allergènes forts comme les teintures capillaires d'oxydation ne sont pas testés en ROAT du fait du risque de sensibilisation.

4. Interprétation

À l'inverse des patch-tests, la lecture des ROAT n'est pas standardisée. L'European Society of Contact Dermatitis (ESCD) a proposé un score, néanmoins, il semble peu utilisé en pratique courante (**tableau I**) [2]. Dans les études publiées, la positivité est régulièrement retenue si plus de 25 % de la zone de test présente un érythème avec infiltration et/ou des papules. La positivité est considérée si un eczéma est constaté sur le site d'application (**fig. 2**). Le ROAT positif présente souvent un aspect de papules folliculaires (**fig. 3**). Il faut connaître l'aspect classique de renforcement périphérique noté avec les corticoïdes topiques (**fig. 4**). Il peut être difficile de distinguer une réaction d'irritation d'une authentique réaction allergique. Ne pas hésiter à refaire le test si doute. Il est important de pouvoir visualiser le résultat par des photos de bonne qualité.



Test d'applications répétées ou ROAT

Afin d'explorer une suspicion d'allergie, nous vous proposons de réaliser un test d'applications répétées avec le(s) produits suivants :

1^{re} série :

1 : (Bras Droit) date de début de test :

2 : (Bras gauche) date de début de test :

2^e série

3 : (Bras Droit) date de début de test :

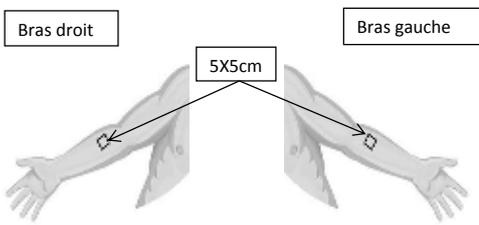
4 : (Bras gauche) date de début de test :

Modalités du test :

Appliquer le(s) produit(s) sur l'avant-bras **2 fois par jour** (le matin avant de s'habiller et le soir au coucher), **sur une zone de 5cm/5cm** toujours au même endroit en avant du pli du coude, sans couvrir avec un pansement.

Si 2 produits sont testés en même temps, se laver les mains entre chaque ou utiliser un coton tige différent pour appliquer.

Ne pas rincer après application, sauf pour les produits N° :



Arrêtez d'appliquer le(s) produit(s) si une réaction survient au site d'application, faites des photos et contactez le médecin, en précisant bien au bout de combien de jours la réaction est apparue. Si vous devez tester un autre produit sur la même zone, attendre 1 semaine avant de commencer le nouveau test.

En l'absence de réaction, poursuivre le test jusqu'à 15 jours, merci de communiquer également les résultats négatifs au médecin

Nom du médecin :

Mail : Tel :

Modalité ROAT-V2-mise en application le 15/06/2021

Fig. 1 : Test d'applications répétées au ROAT.

Questions flash – Allergologie et environnement

Score	0	1	2	3	4
1. Zone d'application atteinte	0	1-24 %	25-49 %	50-89 %	90-100 %
2a. Érythème	Aucun	Par endroits	Homogène	-	-
2b. Intensité de l'érythème	Aucune	Légère	Moyenne	Intense	-
3. Papules	Aucune	< 5	5-10	> 10	Infiltration homogène
4. Vésicules	Aucune	< 5	5-10	> 10	Confluente

Gras : minimum requis pour considérer le test positif correspondant à un score 5.

Tableau 1: Critères de positivité des ROAT dans exploration d'un EAC.



Fig. 2: ROAT positif à J3 avec Betadine dermique.



Fig. 3: ROAT positif avec des lingettes contenant de la méthylthiazolinone, aspect de papules folliculaires.



Fig. 4: ROAT positif au Dermoval, noter le renforcement périphérique (photo: Dr H. Assier).

ROAT dans l'exploration d'un EPF

L'érythème pigmenté fixe est une toxicodermie bénigne, sauf dans sa forme bulleuse généralisée.

1. Indications

En 2018, le groupe Fisard de la Société française de dermatologie a publié une méthode d'exploration des EPF en trois étapes [3].

La première étape consiste à réaliser des patch-tests avec les molécules suspectes sur le site des anciennes lésions d'EPF (*in situ*).

En cas de négativité, ou parfois d'emblée en cas de localisation muqueuse seulement, un ROAT *in situ* vient compléter l'exploration.

En cas de négativité des tests, si le patient n'a pas présenté plusieurs épisodes avec la même molécule suspecte, un test de provocation est proposé, sauf dans les EPFBG où il est contre indiqué. Ce test



Fiche d'explication et recommandation au patient pour réaliser un test d'applications répétées pour explorer la cause d'un érythème pigmenté fixe.

Madame, Monsieur,

Votre médecin fait actuellement avec vous le bilan pour rechercher la cause d'un accident médicamenteux appelée érythème pigmenté fixe.

Les patch tests qui ont été appliqués sur le site de votre érythème pigmenté fixe étaient négatifs.

L'étape suivante pour le diagnostic est de faire un test d'applications répétées, que vous ferez seul à votre domicile et pour lequel nous allons vous donner des explications pour bien le réaliser.

Comme l'érythème pigmenté fixe récidive toujours au même endroit, nous allons vous demander d'appliquer une préparation contenant un des médicaments suspect, sur un site ou auparavant vous avez eu une plaque d'érythème pigmenté fixe.

Le médecin a dessiné sur le site où vous avez eu un érythème pigmenté fixe, un carré d'environ 2 cms sur 2 cms.

Sur ce carré **1 fois par jour, 7 jours de suite**, vous appliquerez la préparation qui contient le médicament suspecté. Il suffit de mettre un peu de produit sur la peau pour pouvoir, grâce à un massage doux recouvrir toute la surface à tester. Le massage doux pour appliquer le produit ne durera que quelques secondes.

Après avoir appliqué le médicament sur la peau, vous le laisserez sécher ou pénétrer. Vous ne mettez pas de pansement dessus.

Vous vous laverez les mains après avoir appliqué le médicament sur la peau.

Avec un stylo, vous marquez le site à tester tous les jours pour que les marques ne disparaissent pas et que vous soyez sûr d'appliquer le médicament toujours au même endroit.

Vous arrêterez immédiatement les applications si vous voyez apparaître une rougeur, des plaques rouges, des petits boutons, une démangeaison sur le site d'application et contactez le médecin.

Vous pouvez si cela est possible prendre une photo de la réaction que vous observez.

Si par contre au bout d'une semaine, vous n'avez noté aucune rougeur ou bouton sur le site d'applications répétées, vous contacterez le médecin pour lui signaler la négativité de votre test.

Dr

Téléphone :

Ou adresse de courriel :@

Fig. 5: Fiche explicative destinée aux patients.

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

Impacts dermatologiques et psychologiques des nouveaux traitements anticancéreux

- ▶ Toxicités dermatologiques des nouveaux traitements anticancéreux
Pr Vincent Sibaud, Onco-dermatologue, IUCT-Oncopole, Toulouse
- ▶ Impacts psychologiques des toxicités cutanées & retentissement sur la qualité de vie
Audrey Allain, Psychologue clinicien & coordinatrice du département de psychologie, Institut Rafael, Levallois-Perret
- ▶ Q&A



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

Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé.

Questions flash – Allergologie et environnement

de provocation peut être discuté en cas de topographie faciale affichante.

2. Réalisation

Le médicament à tester pourra être la préparation diluée en vaseline utilisée pour réaliser préalablement le patch-test (comprimé ou poudre dilués à 30 % ou lyophilisat à 10 % dans la vaseline), une forme commerciale liquide testée telle que (un collyre, un sirop antibiotique, un PCI...) ou une forme topique du médicament comme un dermocorticoïde par exemple.

Le médicament doit être appliqué sur une ancienne lésion, pigmentée ou non pigmentée, sur une zone de 2 x 2 cm, une fois par jour, sans couvrir ni rincer pendant 7 jours consécutifs en l'absence de réactivation de la lésion. Si plusieurs molécules doivent être testées successivement sur une même lésion, il faut respecter un intervalle libre d'une semaine entre deux séries de tests. Un document explicatif à remettre au patient est téléchargeable sur le site de la SFD : <https://www.sfdermato.org> (fig. 5).

3. Interprétation

Le ROAT sera considéré positif s'il entraîne rougeurs et picotements sur la zone d'application (fig. 6). En cas de positivité, une réactivation d'autres lésions d'EPF à distance reste possible. Dans une étude multicentrique récemment publiée, évaluant la sensibilité de

la méthode d'exploration sur 98 EPF, le diagnostic était confirmé dans 31,5 % des cas par le patch-test *in situ* et dans 35 % des cas par le ROAT *in situ* [4].

Le ROAT est donc un test simple à réaliser, utile tant pour explorer un eczéma allergique de contact qu'un érythème pigmenté fixe. Les limites de ce type de test sont la nécessaire collaboration du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMSLER E, ASSIER H, SORIA A *et al.* What is the optimal duration for a ROAT? The experience of the French Dermatology and Allergology group (DAG). *Contact Dermatitis*, 2022;87:170-175.
2. JOHANSEN JD, AALTO-KORTE K, AGNER T *et al.* European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*, 2015;73:195-221.
3. BARBAUD A, Groupe FISARD de la SFD. Investigations allergologiques dans les érythèmes pigmentés fixes, méthode recommandée par le groupe Fisard de la SFD. *Ann Dermatol veneréal*, 2018;145:210-213.
4. TRAINAU H, MILPIED B, SORIA A *et al.* *In situ* patch and repeated open application test for fixed drug eruption: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023;S2213-2198: 01139-X.

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

Comment prendre en charge un eczéma du sujet âgé ?

→ F. TÉTART

Clinique dermatologique, centre Erik Satie Allergologie et Nutrition, CHU de ROUEN.

L'eczéma du sujet âgé est un motif fréquent de consultation en raison du vieillissement de la population (20,5 % des Français ont plus de 65 ans au 1^{er} janvier 2022 d'après l'Insee) et

de la forte prévalence de l'eczéma chez les personnes âgées (entre 8,3 et 11,4 % après 65 ans selon les études et jusque 18,5 % après 85 ans selon une étude indienne [1, 2]).

■ Diagnostic différentiel

Devant une éruption eczématiforme du sujet âgé, il convient d'avoir une démarche rigoureuse (fig. 1) et d'éliminer un certain nombre de diagnostics tels que la gale, le mycosis fongoïde, la pemphigoïde bulleuse (les formes pré-bulleuses ou dyshydrosiformes ou prurigo-like sont particulièrement piégeuses) ou encore un eczéma de contact [3]. L'histologie cutanée avec réalisation d'une immunofluorescence directe, la recherche d'auto-anticorps anti-épidermes, l'immunophénotypage lymphocytaire avec recherche de réarrangement du locus TCR dans le sang et dans la peau peuvent être très utiles dans ce contexte.

■ Lien possible avec la prise médicamenteuse

Plusieurs études cas-témoins françaises et anglaises ont mis en évidence un lien entre certaines prises médicamenteuses (notamment les inhibiteurs calciques, les diurétiques thiazidiques, les statines, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et certains antiagrégants plaquettaires) et la survenue d'un eczéma du sujet âgé [4, 5, 6]. Le terme alors utilisé est "éruption eczématiforme chronique du sujet âgé induite par un médicament". Le délai entre l'introduction du médicament et le début de l'éruption peut être long, jusque 3 mois en moyenne. Les tests épicutanés aux médicaments suspects sont très peu rentables. Le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement élucidé : un mécanisme pharmacologique est supposé, ce qui expliquerait la négativité des tests épicutanés [7]. L'identification du ou des médicaments inducteurs n'est pas tou-



Fig. 6: Positivité ROAT clarithromycine à 12 h avec réactivation de la lésion pigmentée (photo: Dr A. Hamelin).

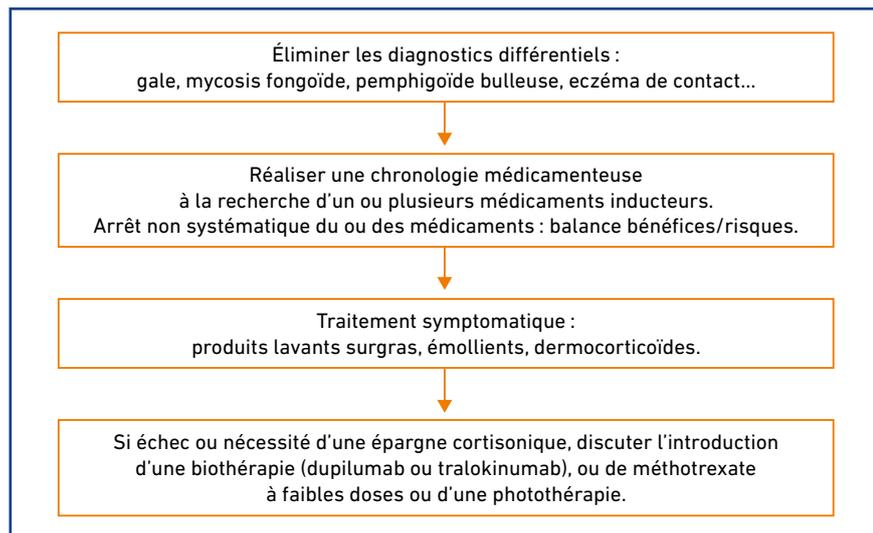


Fig. 1 : Proposition d'algorithme de prise en charge d'un eczéma du sujet âgé.

jours chose facile dans une population âgée dans laquelle la polymédication et l'automédication sont fréquentes. L'arrêt du médicament n'est pas un facteur de guérison de ces eczemas chroniques [8]. De plus, une étude récente montre que l'arrêt du médicament n'améliore l'eczéma que dans 17,5 % des cas et qu'il engendre chez 40 à 45 % des patients une aggravation de la comorbidité contre laquelle il est prescrit [9].

Recommandations de prise en charge

La dermatite atopique (DA) du sujet âgé a fait l'objet de nombreuses publications ces dernières années. Le diagnostic est souvent posé après avoir exclu d'une cause médicamenteuse. En pratique, le diagnostic est facile lorsque le patient a été atopique tout au long de sa vie. Lorsque la DA est d'apparition tardive, c'est plutôt un diagnostic d'élimination [10]. L'équipe de Tanei (Japon) décrit un phénotype particulier de DA chez le sujet âgé : érythrodermie plus fréquente, présence de papulo-nodules, absence possible de lichénification des plis des coudes et des genoux, possible inversion des signes avec lichénification autour de ces plis [11].

La prise en charge thérapeutique n'est pas codifiée et doit prendre en compte les particularités du sujet âgé [12]. L'utilisation de produits lavants surgras et d'émoullissants doit être systématique. Les dermocorticoïdes de classe moyenne ou forte sont utilisés en 1^{re} intention. Néanmoins, les complications cutanées chez le sujet âgé (purpura, atrophie cutanée...) doivent faire envisager assez rapidement une solution d'épargne cortisonique. La photothérapie peut être utilisée lorsqu'elle est facilement disponible chez certains patients chez qui la station debout est facile, sans antécédents de carcinomes cutanés et après s'être assuré de l'absence de prise de médicaments photosensibilisants. Le méthotrexate hors AMM peut être considéré chez certains patients lorsqu'il y a un doute sur un mycosis fongicoïde débutant. De petites doses peuvent suffire [13]. La voie sous-cutanée peut être plus facile afin d'éviter les erreurs d'administration.

Les biothérapies telles que le dupilumab et le tralokinumab sont très intéressantes [14]. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, l'efficacité et la tolérance semblent aussi bonnes que chez le sujet plus jeune [15, 16]. Les inhibiteurs de Janus kinase (baricitinib, abrocitinib,

upadacitinib) ne sont pas recommandés en 1^{re} intention chez les sujets âgés qui ont un risque cardiovasculaire augmenté. S'ils sont prescrits en 2^e ou 3^e intention, un ajustement posologique est nécessaire [12].

BIBLIOGRAPHIE

1. NEENA V, ASOKAN N, JOSE R *et al.* Prevalence of eczema among older persons: a population-based cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2023; 89:426-430.
2. LEASURE AC, COHEN JM. Prevalence of eczema among adults in the United States: a cross-sectional study in the All of US research program. *Arch Dermatol Res*, 2023; 315:999-1001.
3. TETART F, JOLY P. Eczema in elderly people. *Eur J Dermatol*, 2020;30:663-667.
4. JOLY P, BENOIT-CORVEN C, BARICAULT S *et al.* Chronic eczematous eruptions in the elderly are associated with chronic exposure to calcium channel blockers. *J Invest Dermatol*, 2007;127:2766-2771.
5. SUMMERS E, BINGHAM CB, DAHLE KW *et al.* Chronic eczematous eruptions in the aging. Further Support for an association with exposure to calcium channel blockers. *JAMA Dermatol*, 2013;149:814-818.
6. CHEUNG K, POWERS EM, MCKILLIP J *et al.* Effect of statin use on incidence of eczema and atopic dermatitis: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:534-535.
7. SUMMERS EM, BLICKENSTAFF NR, COMAN GC *et al.* A pilot study evaluating biomarker development for drug-induced chronic eczematous eruptions of aging individuals. *Ann Transl Med*, 2017;5:393.
8. BOUTEILLER J, GROSJEAN J, DELAUNAY J *et al.* Éruptions eczématiformes du sujet âgé: quelle imputabilité médicamenteuse? *Revue française d'allergologie*, 2022; 62:319.
9. HOPKINS AM, LERNER K, GRINICH E *et al.* The frequency and utility of drug cessation trials in older adults with chronic eczematous dermatitis of unknown etiology: a retrospective cohort study. *Dermatitis*, 2023;34:419-424.
10. WILLIAMSON S, MERRITT J, DE BENEDETTO A. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. *Br J Dermatol*, 2020;182:47-54.

Questions flash – Allergologie et environnement

11. TANEI R. Clinical characteristics, Treatments and Prognosis of atopic eczema in the elderly. *J Clin Med*, 2015; 4:979-997.
12. SHAHIN TB, SREEKANTASWAMY SA, HAWKES JE *et al.* Treatment strategies for chronic pruritus and eczema/dermatitis in older adults under the category of Chronic Eczematous Eruptions of Aging (CEEA). *Am J Clin Dermatol*, 2023;24:405-418.
13. TETART F, JOLY P. Low doses of methotrexate for the treatment of chronic eczema in the elderly. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25; 1364-1365.
14. DRUCKET AM, LAM M, FLOHR C *et al.* Systemic Therapy for Atopic Dermatitis in Older Adults and Adults With Comorbidities: A Scoping Review and International Eczema Council Survey. *Dermatitis*, 2022;33:200-206.
15. PATRUNO C, NAPOLITANO M, ARGENZIANO G *et al.* Dupilumab therapy of atopic dermatitis of the elderly: a multicentre, real-life study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:958-964.
16. MEROLA JF, BUTLER DC, MARK T *et al.* Safety and efficacy of tralokinumab in older adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a secondary analysis. *JAMA Dermatol*, 2023; 159:1119-1123.

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

Eczéma chronique des mains : comment s'en sortir en 2023 ?

→ M.-N. CRÉPY

Service de Pathologie professionnelle et environnementale, Hôtel-Dieu, PARIS.
Service de Dermatologie, Hôpital Cochin, PARIS.

L'eczéma chronique des mains (ECM) est une dermatose inflammatoire très fréquente. Un adulte sur dix environ est concerné par l'ECM. L'impact sur la qualité de vie et le retentissement socio-professionnel (notamment la réduction de la capacité de travail) peuvent être considérables. Sa prise en charge diagnostique et thérapeutique représente un défi du fait du caractère multifactoriel,

de la chronicité et de la résistance aux dermocorticoïdes dans de nombreux cas.

On parle d'ECM devant un eczéma localisé aux mains et/ou aux poignets persistant plus de 3 mois ou ayant récidivé au moins deux fois dans l'année. Les principaux symptômes sont le prurit et la douleur parfois très importants qui peuvent perturber le sommeil et impacter les gestes de la vie quotidienne. D'un point de vue clinique, l'ECM associe, à des degrés divers, érythème, œdème, vésicules, desquamation, croûtes, fissures, hyperkératose.

Il peut être classé selon les causes ou selon l'aspect clinique. La classification étiologique comprend la dermatite de contact irritative, la dermatite de contact allergique, la dermatite de contact aux protéines et la dermatite atopique. La classification clinique comprend l'eczéma vésiculeux récurrent (dysidrose), l'eczéma nummulaire, la pulpite et l'eczéma hyperkératosique palmaire. Très souvent, l'origine est multifactorielle. Dans la forme chronique, l'aspect clinique est souvent peu corrélé à une étiologie. Des recherches sont en cours, notamment des études transcriptomiques, pour mieux comprendre les causes et la physiopathologie de l'ECM.

Le diagnostic repose sur un interrogatoire détaillé, les antécédents dermatologiques et allergiques, une description précise de tous les facteurs contact possible professionnels, domestiques et de loisirs. Tout eczéma des mains durant plus de 3 mois, ou suspect d'être allergique, ou ne répondant pas suffisamment à un traitement local bien conduit, doit être testé avec la batterie standard européenne, les batteries spécialisées et les produits contact en fonction de l'interrogatoire.

Le travail en milieu humide (mains dans l'eau > 2 h/jour, lavage fréquent mains > 20 fois/jour, port de gants occlusifs > 2 h/jour ou changement de gants > 20 fois/jour) est le principal facteur irritant. Les allergènes les plus fréquents

sont les substances parfumantes, les biocides, les additifs des gants et les métaux.

Il existe ainsi de nombreuses professions à risque : coiffeur, esthéticienne, soignant, professionnel du nettoyage, de la construction, de la métallurgie et de l'agroalimentaire.

Les mesures préventives sont basées sur l'identification des irritants et des allergènes pour pouvoir les supprimer aussi bien au domicile qu'au travail. Le but est de prévenir les récurrences. L'éducation thérapeutique doit prendre toute sa place afin que le patient devienne acteur de sa maladie (reconnaissance des irritants et des allergènes, port de gants, application des traitements).

Le traitement doit être instauré rapidement dans une démarche par étapes. Pour un eczéma léger, un traitement local peut suffire. En cas de formes plus sévères ne répondant pas aux traitements locaux, un traitement systémique est nécessaire. L'alitrétinoïne est le seul traitement systémique évalué et disposant d'une AMM spécifique pour le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains de l'adulte, quel que soit le sous-type, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants. De nouveaux médicaments innovants par voie topique ou systémique (anti-JAK, biothérapies) sont actuellement en développement avec des résultats prometteurs, notamment dans les formes plus sévères. Certains d'entre eux ont l'AMM dans la dermatite atopique et peuvent être prescrits dans la dermatite atopique des mains.

Dans les cas d'origine professionnelle, la prise en charge est pluridisciplinaire, une déclaration en maladies professionnelles doit être envisagée, et le médecin du travail informé afin d'envisager les mesures de maintien au poste de travail.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : investigatrice, oratrice et/ou membre d'advisory board pour AbbVie, LEO Pharma, Pfizer, et Sanofi Genzyme.

Allergie aux produits de contraste iodés

→ **A. SORIA**

Service de Dermatologie et d'Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

L'allergie aux produits de contraste iodés (PCI) touche entre 0 et 20 % des patients chez lequel un PCI est administré.

Les PCI sont administrés au cours de procédures diagnostiques et/ou thérapeutiques (artériographie, coronarographie, embolisation, scanner avec injection...). Ils peuvent être administrés par voie intraveineuse, intra artérielle ou entérale pour une opacification digestive par exemple.

Manifestations cliniques de l'allergie aux PCI

Les manifestations cutanées au cours des allergies aux PCI sont très fréquentes. Elles sont présentes dans 43 à 100 % des cas [1].

Les réactions allergiques les plus fréquentes sont les hypersensibilités dites retardées ou toxidermies, c'est-à-dire survenant plusieurs heures (théoriquement entre 2 et 6 heures, mais parfois plus rapidement) après administration du PCI. Les hypersensibilités retardées sévères de type DRESS syndrome ou défaillance multiviscérales retardées représenteraient 0,03 % des allergies aux PCI. La fréquence des hypersensibilités dites retardées est évaluée entre 0,5 et 23 % des patients recevant un PCI [2, 3].

Depuis l'utilisation des PCI non ioniques de faible osmolarité, **il y a eu une diminution des réactions d'anaphylaxie**; il y avait 5 à 15 % d'anaphylaxie avec les PCI ioniques haute osmolarité, alors que l'anaphylaxie avec les PCI non ioniques faible osmolarité serait comprise entre 0,2 et 0,7 % [4].

L'exanthème maculo-papuleux est la forme d'hypersensibilité retardée la

plus fréquemment retrouvée au cours de l'allergie aux PCI. Des urticaires dites "retardées", survenant plus de 2 h après l'administration de PCI sont fréquentes, de l'ordre de 19 % dans certaines études. Les mécanismes impliqués de ces urticaires sont mal compris; il pourrait s'agir de réactions d'osmolarité non allergiques induites par l'administration du PCI [5]. Des toxidermies sévères aux PCI sont rapportées; des DRESS survenant rapidement après l'administration du PCI (quelques jours) et des PEAG [6, 7]. D'autres formes de toxidermies sont aussi décrites; des érythèmes pigmentés fixes, des cas rares de toxidermies bulleuses (nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Steven Johnson) et des toxidermies flexurales au cours desquelles, dans la dernière série publiée, les PCI seraient impliqués dans 28 % des cas [8].

Réactions croisées en cas d'allergie aux PCI

Il existe des réactions croisées entre les différents PCI, en particulier au cours des hypersensibilités retardées. Une classification des réactions croisées en trois classes A, B et C des PCI a été publiée et validée pour les hypersensibilités retardées; elle est moins robuste au cours de l'anaphylaxie [9].

Explorations allergologiques aux PCI

Une publication récente de l'EAACI en cas d'allergie aux PCI a émis des recommandations pour l'exploration allergologique des allergies aux PCI [10]. Les explorations allergologiques reposent en particulier sur la réalisation de tests cutanés aux PCI. Ces explorations permettent de guider une éventuelle réintroduction d'un PCI alternatif, en cas d'allergie prouvée à un PCI, ou d'éliminer tout simplement l'allergie. Des tests de réintroduction/provocation peuvent aussi être utiles dans certains cas et dans des centres en ayant l'habitude.

BIBLIOGRAPHIE

1. IORDACHE AM, DOCEA AO, BUGA AM *et al.* The incidence of skin lesions in contrast media-induced chemical hypersensitivity. *Exp Ther Med*, 2019; 17:1113-1124.
2. CHRISTIANSEN C, PICHLER WJ, SKOTLAND T. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations. *Eur Radiol*, 2000;10: 1965-1975.
3. COCHRAN ST, BOMYEA K, SAYRE JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *AJR Am J Roentgenol*, 2001;176:1385-1388.
4. WANG CL, COHAN RH, ELLIS JH *et al.* Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol*, 2008;191:409-415.
5. TASKER F, FLEMING H, MCNEILL G *et al.* Contrast media and cutaneous reactions. Part 2: Delayed hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Clin Exp Dermatol*, 2019;44:844-860.
6. SORIA A, AMSLER E, BERNIER C *et al.* DRESS and AGEP reactions to iodinated contrast media: a french case series. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9:3041-3050.
7. SORIA A, BERNIER C, VEYRAC G *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:606-611.
8. DE RISI-PUGLIESE T, BARAILLER H, HAMELIN A *et al.* Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema: a little-known drug allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:3185-3189.e4.
9. LERONDEAU B, TRECHOT P, WATON J *et al.* Analysis of cross-reactivity among radiocontrast media in 97 hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:633-635.e4.
10. TORRES MJ, TRAUTMANN A, BÖHM I *et al.* Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy*, 2021; 76:1325-1339.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: consultante pour Novartis, Abbvie, Lilly, LEO Pharma, Pfizer, Sanofi et Bioprojet. Oratrice pour Novartis, Abbvie, Sanofi et LEO Pharma.

Questions flash – Allergologie et environnement

Actualités sur les allergies aux huiles essentielles et huiles végétales

→ A. BARBAUD

Service de Dermatologie et d'Allergologie,
Hôpital Tenon, AP-HP Sorbonne Université, PARIS.

Les huiles essentielles et végétales sont omniprésentes dans notre environnement quotidien. Il faut distinguer les huiles essentielles (HE) des huiles végétales (HV). Les HE sont principalement obtenues par distillation. Leur composition dépend du lieu de production, des conditions de culture, de la biomasse. Elles ont toutes leur propre profil chromatographique. La composition varie d'une HE à l'autre, il faudra donc toujours tester avec l'HE utilisée par le patient. Elles comportent des centaines de molécules différentes avec trois grands types de composants : les terpènes (ex : limonène ou du linalool), produits volatiles qui, exposés à l'air, donnent rapidement des produits de dégradation allergisants, des composés aromatiques et dérivés du phényl propane (coumarine, estragol, alcool cinnamique), et enfin des composés d'origine très diverses comme des aldéhydes, esters entraînés lors de la distillation, voire les pesticides utilisés lors de la culture de la plante !

Les huiles végétales (HV), sont obtenues par pression. Dans les cosmétiques peuvent être utilisées des HV d'olive, d'onagre, d'amande douce, d'argan ou de margousier (huile de neem). Mais celle qui pose le plus de problèmes allergiques est l'HV de Nigelle ou de cumin noir (*Nigella sativa*) ayant différents noms.

Récemment, le groupe de Dermato Allergologie (DAG) de la Société française de Dermatologie a publié une étude sur les manifestations cliniques observées chez des patients sensibilisés aux HE et a étudié l'intérêt des tests cutanés avec une batterie spécifique "huiles essentielles" et

précisé les modalités d'utilisation des HE chez les patients sensibilisés à ces produits naturels [1]. Après une analyse de la littérature, une batterie spécifique de 27 patch-tests a été proposée, en plus de la batterie standard européenne des patch-tests pour détecter les sensibilisations aux HE. Un questionnaire standardisé a de plus été inclus dans le dossier du patient pour évaluer rétrospectivement les modalités d'utilisation des HE par les patients allergiques. 42 patients (79 % de femmes, âge moyen 50 ans) ont été inclus. Par définition, tous ces patients, avaient un patch-test positif à leur HE.

Les manifestations cliniques observées dans cette étude, et dans la littérature avec les HE, sont des eczemas de contact localisés sur le site d'application mais de façon non exceptionnelle avec extension à distance de ce dernier. Avec les HE et les HV, des dermatoses de contact avec des pseudo-cocardes parfois bulleuses en leur centre peuvent survenir.

Avec l'HV de nigelle, des lésions inflammatoires pustuleuses localisées ont été rapportées [2] mais également des lésions bulleuses, voire des syndromes de pseudo Lyell [3]. Avec une HE thaïlandaise contenant du *Sophora Exiga*, des pseudo-Lyell ont été rapportés avec un risque relatif de développer des lésions bulleuses presque aussi élevé que le RR lié à la prise de carbamazépine [4] ! Dans l'étude du DAG, 40 % des 42 patients n'ont pas mentionné spontanément qu'ils utilisaient des HE alors qu'ils consultaient pour le bilan allergologique d'un eczéma de contact.

Les modalités d'utilisation des HE peuvent être grandement améliorées. Dans l'étude du DAG, les HE étaient appliquées pures dans 22 cas, diluées dans 22 cas et rincées dans seulement deux cas. Les utilisations étaient majoritairement dans des préparations cosmétiques ou, parfois, comme produit ménager. Six utilisations étaient professionnelles, en particulier par des kinésithérapeutes ou des esthéticiennes

massant avec de l'HE de lavande. Douze patients signalaient appliquer et ingérer les HE. Les lieux d'achat étaient les pharmacies dans 60 % des cas, des magasins spécialisés, des supermarchés ou en ligne dans 20 % des cas. Seuls 33 % des patients avaient reçu des conseils d'utilisation lors de l'achat de leur HE.

Comment tester les huiles essentielles ?

Il faut toujours tester les HE utilisées par le patient, diluées à 5 % dans la vaseline. Les HV peuvent être testées de la même façon ou telles quelles, à l'exception de l'HV de nigelle qui doit être diluée à 1 % dans la vaseline.

Les batteries complémentaires apportent peu d'informations. Dans l'étude du DAG, parmi les 42 patients sensibilisés à leur propre HE, les patch-tests de la batterie standard européenne aux fragrances mix I et II, au *Myroxylon Pereirae* (Baume du Pérou), colophane était positive dans 70 % des cas. Les autres patch-tests fréquemment positifs étaient les hydroperoxydes de limonène ou de linalool. Chez les patients sensibilisés à l'huile d'arbre à thé (*tea tree oil*), le test commercialisé avec le *tea tree oxydé* à 5 % dans la vaseline confirmait qu'il était un bon marqueur de cette sensibilisation. En dehors du patch-test au *tea tree oil*, aucun patch-test n'était spécifique d'une allergie aux HE. Les autres marqueurs contenus dans la batterie spécialisée évaluée dans l'étude du DAG, n'apportaient rien de plus par rapport au fait de tester l'HE utilisée par le patient. En résumé, devant toute dermite de contact, il faut interroger le patient sur son utilisation d'HE et tester les siennes. Les batteries complémentaires non pas d'intérêt.

Quelques informations récentes sur les HE

Dans l'étude du DAG, les deux HE les plus souvent en cause étaient l'HE de lavande et celle d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*). Ce sont aussi les HE les plus utilisées en France [5]. L'HE de cam-

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

Par H. Montaudié

DOSSIER : QUE DEVIENT LA PRISE EN CHARGE DU MÉLANOME ?

DOSSIER : ECZÉMAS DE CONTACT

ECZÉMAS DE CONTACT CHEZ L'ENFANT

Toxicité cutanée et systémiques des immunothérapies

ECZÉMAS DE CONTACT : QUOI DE NEUF ?

DOSSIER : COMPTE RENDU DES 18ES JIRS

30 DÉCEMBRE 2022

Bases fondamentales de l'immunothérapie

Le concept d'immunosurveillance est né en 1908, quand Paul Ehrlich émet l'hypothèse que le système immunitaire de l'hôte peut prévenir le développement de tumeurs. Cette hypothèse a ensuite été longtemps abandonnée. En 1953, Cross et Foley montrent l'efficacité contre les sarcomes d'une vaccination avec des extraits de tumeur chez la souris. En 1970, Burnet formule l'hypothèse que des néoantigènes tumoraux induisent une réaction immunitaire.

REVUES GÉNÉRALES

19 DÉCEMBRE 2022

Pathologie vulvaire pédiatrique: du normal au pathologique

Les vulvo-vaginites sont le plus souvent non-spécifiques. Il n'y a pas (ou exceptionnellement) de candidose chez la petite fille. Le lichen scléreux nécessite un traitement fort, prolongé et une surveillance à vie. Les condylomes du nourrisson et du jeune enfant ne sont le plus souvent pas des IST. Penser à l'ulcération aiguë non vénérienne de Lipschütz chez la jeune fille. Garder en mémoire les causes plus rares et la possibilité d'un abus sexuel.



REVUES GÉNÉRALES

14 DÉCEMBRE 2022

Toxicités cutanées et systémiques des immunothérapies

L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge thérapeutique en oncologie avec des taux de réponse thérapeutique inégalés et parfois extrêmement durables dans le mélanome métastatique et de nombreux cancers. Les molécules utilisées à ce jour en dermatologie sont les anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), les anti-CTLA-4 (ipilimumab) et les anti-PDL-1 (avelumab). Celles-ci entraînent des effets secondaires immunomédiés chez plus de 60% des patients traités, la peau étant l'organe le plus concerné. Le dermatologue est au cœur de la prise en charge de ces complications en tant que

DOSSIER : ECZÉMAS DE CONTACT

10 DÉCEMBRE 2022

ECZÉMAS DE CONTACT : QUOI DE NEUF ?

De nombreux nouveaux allergènes, ou de nouvelles applications d'allergènes déjà bien connus, ont été signalés en 2021-2022. Dans cette revue, nous abordons quelques allergènes cosmétiques remarquables et/ou émergents, y compris les fragrances, les conservateurs, les allergènes végétaux, les nouveaux agents dépigmentants, et certains filtres solaires photostables. De plus, nous faisons le point sur les nouveaux allergènes "manucure", et détaillons de plus près les allergènes principaux dans les gants et les chaussures. Nous donnons un aperçu de quelques métaux allergisants, et mentionnerons des exemples d'allergènes

réalités

Heures Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie vous invite à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ** la webconférence **Soigner le psoriasis et la dermatite atopique n'est pas toujours si simple** de LEO Pharma

Accédez au différé

REBO

REBO en partenariat avec Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie vous invite à voir ou revoir **La 7^e édition de SpeedQuest**

Accédez au différé

Questions flash – Allergologie et environnement

phrier (*Ravintsara*) était en cause chez quatre patients. Elle est utilisée comme anti-infectieux, antistress ou pour dégager les voies respiratoires. Il ne faut pas la confondre avec l'HE de Ravensara. L'étude rapportait également des cas d'allergie de contact à l'hélichryse (*Helichrysum italicum* ou HE d'immortelle d'Italie). Cette HE provient d'une plante à fleurs de la famille des astéracées, de plus en plus utilisée pour ses propriétés réparatrices et antioxydantes, anti-inflammatoires, parfois comparée à celles de l'arnica. Elle améliorerait par ailleurs la microcirculation. Elle est utilisée pour les problèmes vasculaires des membres inférieurs, les syndromes de Raynaud, en massage sur les cicatrices, comme anti oxydant, comme anti-inflammatoire pour des tendinites ou des entorses, et comme antistress.

Un article publié en 2019 a souligné que, *in vitro*, certaines huiles essentielles contiendraient des perturbateurs endocriniens [6]. Dans cet article, les HE de lavande et de *tea tree* augmentaient jusqu'à 20 fois l'activation du récepteur aux œstrogènes. Parmi les molécules contenues dans ces HE, les auteurs montraient l'action sur le récepteur de l'alpha terpinéol, du 4- terpinéol, du linalool et du linalyl acétate. À ce jour, cette étude n'a pas été répliquée.

Quelques informations récentes sur les HV

Récemment ont été rapportés deux cas de sensibilisation à l'HV de Tamanu (*Calophyllum inophyllum*) [7]. La noix de Tamanu est récoltée à Tahiti, provenant de l'arbre aux mille vertus. L'HV de Tamanu est utilisée pour ses propriétés cicatrisantes, circulatoires et anti-inflammatoires.

Enfin, il a été confirmé que l'allergène de l'HV de nigelle est bien son composé principal : la thymoquinone. Il n'existe pas de matériel de patch-test pour tester la thymoquinone mais un article

récent a confirmé que la tert-butylhydroquinone donne des réactions croisées avec la thymoquinone, et qu'elle est un excellent marqueur de l'allergie à l'HV de nigelle [8]. Donc, en cas de suspicion d'allergie à l'HV de nigelle, il faut la tester en semi-ouvert ou en la diluant à 1 % dans la vaseline, mais on peut aussi tester la tert-butylhydroquinone commercialisée. Par ailleurs, si vous recherchez la pertinence d'un patch-test positif à la tert-butylhydroquinone (allergène contenue dans la batterie des excipients des cosmétiques), il faut interroger le patient sur son utilisation antérieure d'HV de nigelle et lui en contre-indiquer formellement l'utilisation ultérieure.

Conclusion

Les HE et HV doivent être commercialisées avec des conseils sur leurs modalités d'utilisation et utilisées avec parcimonie.

Le médecin doit penser à la responsabilité de ces huiles devant tout eczéma ou dermatose aiguë bulleuse. Il faut toujours tester les HE et HV utilisées par le patient, diluées en patch-tests ou tel quel, en test semi-ouvert. Parmi les patchs commercialisés, le *tea tree* oxydé à 5 % vaseline est un bon marqueur de la sensibilisation au *Melaleuca alternifolia* (HE d'arbre à thé) et tert-butylhydroquinone, ainsi qu'à l'HV de nigelle (*Nigella sativa*). Enfin, il faut suivre les modes car de nouvelles HV et HE arrivent sur le marché et seraient susceptibles d'induire des hypersensibilités.

BIBLIOGRAPHIE

- BARBAUD A, KURIHARA F, RAISON-PAYRON N *et al.* Allergic contact dermatitis from essential oil consumer products: mode of uses and value of patch-tests with an essential oil series. Results of a French study of the DAG (Dermatoallergy group of the French Society of Dermatology). *Contact Dermatitis*, 2023;89:190-197.
- GAUDIN O, TOUKAL F, HUA C *et al.* Association Between Severe Acute Contact Dermatitis Due to Nigella sativa Oil and Epidermal Apoptosis. *JAMA Dermatol*, 2018;154:1062-1065.
- BONHOMME A, POREAUX C, JOUEN F *et al.* Bullous drug eruption to Nigella sativa oil: Consideration of the use of a herbal medicine - clinical report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:e217-e219.
- WECHWITHAN S, SUWANKESAWONG W, SORNPRIVICHAI V *et al.* Signal detection for Thai traditional medicine: examination of national pharmacovigilance data using reporting odds ratio and reported population attributable risk. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2014;70:407-412.
- DORNIC N, FICHEUX AS, ROUDOT AC *et al.* Usage patterns of aromatherapy among the French general population: A descriptive study focusing on dermal exposure. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016;76:87-93.
- RAMSEY JT, LI Y, ARAO Y *et al.* Lavender products associated with premature thelarche and prepubertal gynecomastia: case reports and endocrine-disrupting chemical activities. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019;104:5393-5405.
- AMSLER E, SORIA A, BARBAUD A. Two cases of allergic contact dermatitis to Tamanu oil. *Contact Dermatitis*, 2022; 87:99-100.
- SEILLER H, KURIHARA F, CHASSET F *et al.* Tert-butylhydroquinone is a marker for sensitivity to Nigella sativa oil allergy: Five new cases. *Contact Dermatitis*, 2021;84:447-449.

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

Quels tests cutanés, pour quelles toxidermies ?

→ A. BARBAUD

Service de Dermatologie et d'Allergologie, Hôpital Tenon, AP-HP Sorbonne Université, PARIS.

Les tests cutanés médicamenteux sont utiles pour déterminer le médicament responsable d'une toxidermie. En cas de négativité des tests cutanés s'il ne s'agit pas d'une toxidermie grave, ils doivent être complétés par un test de provocation médicamenteux. Si le bilan est positif, il y aura une contre-indication définitive du médicament testé ou réintroduit. Si le

test de provocation médicamenteux est négatif, le médicament sera ré-autorisé.

Le bilan allergologique a différents objectifs. Il sert à exclure une hypersensibilité aux médicaments suspectés d'être en cause lorsque les antécédents ne sont pas bien documentés, à étudier les réactivités croisées afin de trouver un médicament alternatif sûr. Lorsque plusieurs médicaments ont été pris en même temps, le bilan sert à démontrer la tolérance à des classes de médicaments autres que le médicament coupable identifié. Enfin, les tests cutanés permettent de déterminer la procédure la plus adaptée (réintroduction ou désensibilisation) à suivre en cas de réaction immédiate à une chimiothérapie ou une biothérapie.

Les recommandations à paraître de l'EAACI/ENDA sur les tests de provocation médicamenteuse précisent que les tests cutanés sont obligatoires avant tout test de provocation, excepté en cas d'exanthème maculo-papuleux (EMP) bénin. Un EMP bénin est défini de la façon suivante : c'est un exanthème dont on connaît les caractéristiques, survenu plus de 6 heures après la dernière exposition médicamenteuse, qui a une durée totale de moins de 7 jours, qui n'est pas urticarien, qui touche moins de 50 % de la surface cutanée, qui n'est pas accompagné de symptômes systémiques et qui n'a nécessité aucun traitement ou seulement la prise d'antihistaminiques. Dans ce cas et ce cas seulement, après conseil d'une équipe spécialisée (dermato-allergologique), qu'il s'agisse d'adultes ou d'enfants, il est proposé de réaliser directement un test de provocation sans faire de test cutané médicamenteux préalable.

Dans toutes les autres circonstances évocatrices de toxidermie, les tests cutanés doivent être faits avant d'envisager un test de provocation. Dans les toxidermies graves, les tests de provocation avec le médicament jugé responsable de la toxidermie sont formellement contre-indiqués, quel que soit le résultat des tests cutanés.

Organisation générale du bilan allergologique

À l'exception du *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), les tests cutanés sont réalisés plus de 4 semaines, mais le plus rapidement possible après la survenue de la toxidermie [1-3]. En effet, on sait que dans l'hypersensibilité immédiate aux bêtalactamines, s'ils sont re-testés à distance de l'épisode initial, 50 % des patients vont perdre leur réactivité cutanée après 1 an et 62,5 % après 5 ans [4].

En cas de DRESS, il faut tester au moins 6 mois après la résolution du DRESS en s'assurant qu'il n'y a pas de réactivation virale intercurrente [1-3,5]. Il est toujours très important lorsque l'on pratique des tests cutanés médicamenteux, de noter le délai entre l'apparition de la toxidermie (jour Index), sa disparition et le jour des tests.

Trois types de tests cutanés peuvent être réalisés : les patch-tests et leurs variantes (le patch-test *in situ* et le photo-patch test), les prick-tests et les intradermo réactions (IDR).

Le **patch-test médicamenteux** peut être fait avec les quelques produits commercialisés pour patch-test ou avec les médicaments dilués du patient. Pour les produits commercialisés, comme des comprimés ou le contenu des gélules, ils sont réduits en très fine poudre puis dilués à 30 % dans la vaseline. Si le médicament est disponible pur, par exemple en lyophilisat, il faut le diluer à 10 % dans la vaseline. Il faut donner la concentration finale en principe actif du médicament [1]. Les patch-tests sont lus de la même façon que lors de l'exploration d'un eczéma de contact : négatifs, douteux ou positifs de + à ++++. Tous les médicaments peuvent être utilisés pour des patch-tests, sauf les chimiothérapies en raison du risque de manipulation pour les soignants.

Les **prick-tests médicamenteux** peuvent être faits avec tous les types de molécules sauf la codéine, connue pour entraîner

une dégranulation mastocytaire. Réalisés avec une lancette, ils sont lus à 20 minutes et considérés positifs si le diamètre de la papule obtenue est égal à celui obtenu avec le témoin négatif (serum physiologique) + 3 mms et s'il existe un érythème périphérique [1, 2]. Si le prick test est négatif, il faut s'assurer que la réactivité cutanée est bonne en vérifiant que le témoin positif (histamine) a entraîné une réaction avec une papule d'au moins 3 mms et un érythème périphérique. De façon exceptionnelle, les prick-tests peuvent être positifs de façon retardée dans les HS retardées avec, après 1 ou 2 jours, l'existence d'une papule érythémateuse parfois infiltrée sur le site de poncture.

Les tests intradermiques ou IDR sont les tests les plus sensibles. Ils ne peuvent être réalisés qu'avec des médicaments existant sous forme injectable et être faits en suivant strictement les recommandations internationales pour les réaliser et les interpréter. Il faut respecter les concentrations qui évitent les irritations rendant l'IDR ininterprétable en se référant à la littérature [2, 4, 7], utiliser une seringue à IDR de 0,5 ou 1 mL, conserver dans la seringue 0,02 mL de la solution, injecter lentement en intradermique, avec une aiguille biseau vers le haut, la totalité du volume, puis mesurer immédiatement le diamètre de la papule d'injection. La lecture "immédiate" est faite à 20 minutes, l'IDR est positive si le diamètre de la papule obtenue a un diamètre égal à celui de la papule d'injection + 3 mms et s'il y a un érythème périphérique [6]. Les IDR sont très utiles pour explorer l'HS retardée. La positivité tardive d'une IDR est caractérisée après 1 à 3 jours, par l'existence sur le site d'une papule ou d'une infiltration érythémateuse [2, 6].

Dans les urticaires et angioœdèmes, il faut se souvenir que les mécanismes sont variés et qu'un nombre limité de cas relève d'une hypersensibilité IgE médiée, par exemple. Dans les réactions croisées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, le mécanisme est pharmacologique, avec une perturbation du

Questions flash – Allergologie et environnement

métabolisme de l'acide arachidonique. Les tests cutanés sont parfaitement inutiles, ce sont directement des tests de provocation qui permettent d'étudier le niveau de réactivité du patient au blocage des cyclo-oxygénases. Dans les angioœdèmes bradykiniques, par exemple déclenchés par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les tests cutanés sont inutiles.

Si on suspecte un mécanisme IgE médié, les prick-tests lus à 20 mns, suivis si négatifs par les IDR lues à 20 mns, sont réalisés [2]. Les concentrations initiales doivent être basses pour les IDR (minimum 1/100^e de la concentration d'usage). Dans les chocs anaphylactiques, les concentrations basses puis progressivement croissantes sont faites également pour les prick-tests. Les médicaments pour lesquels il y a le plus de données sur leur valeur dans les HS immédiates sont les anesthésiques généraux, les bêta-lactamines, d'autres antibiotiques (avec des critères de lecture des IDR différents pour les quinolones), les produits de contraste iodés, le gadotérate de méglumine, les insulines, les corticoïdes et leurs excipients comme la carboxyméthylcellulose, les inhibiteurs de pompe à protons, les sels de platine et les taxanes. Pour les chimiothérapies, sels de platine ou taxanes, l'objectif des tests est de guider les protocoles de réintroduction et, en particulier, les protocoles d'induction de tolérance (désensibilisation) qui pourront éventuellement être proposés pour la reprise sous haute surveillance de la chimiothérapie.

Les vascularites purpuriques relèvent d'un mécanisme d'hypersensibilité de type III médié par des complexes immuns circulants, une consommation du complément. Ces mécanismes ne peuvent pas être reproduits par les tests cutanés, ces derniers sont donc parfaitement inutiles. Les réintroductions sont également interdites avec les médicaments très suspects car elles pourraient entraîner une rechute avec des atteintes viscérales, en particulier rénales.

L'exanthème maculo-papuleux est une bonne indication de la pratique des tests cutanés en débutant par les patch-tests, puis en réalisant des prick-tests et des IDR avec lecture tardive. Les IDR positives de façon retardée ont été rapportées, principalement avec les bêta-lactamines, glycopeptides, produits de contraste iodés, corticoïdes (avec une lecture à J 7 si les IDR sont négatives auparavant) et les héparines (avec des lectures tardives à 72 h au moins) [2]. Dans les EMP survenant lors d'une mononucléose infectieuse et prise d'antibiotique, il a été longtemps considéré qu'il ne fallait pas tester les patients car ils n'étaient pas sensibilisés, ce qui est faux. On sait maintenant que 50 % des patients faisant un rash durant une mononucléose infectieuse sont sensibilisés aux antibiotiques qui ont été administrés lors de cette virose.

Dans **les réactions d'hypersensibilité retardées au site d'injection des héparines**, les IDR lues de façon retardée à 72 h sont utiles. En revanche, les IDR sont formellement contre-indiquées en cas de nécrose au point d'injection des héparines car il ne s'agit pas d'un mécanisme allergique et qu'elles peuvent être le site d'une nouvelle nécrose cutanée.

En cas de **photosensibilisation médicamenteuse**, la molécule en cause est un photo métabolite. Il est donc nécessaire de pratiquer des photo-patch-tests. Deux patch-tests avec le médicament sont appliqués sur chaque partie du dos. Après la lecture à 48 h, un seul des deux patch-tests sera irradié avec 5 joules d'UVA. À 96 heures, soit 2 jours après la 1^{re} lecture, le diagnostic de photo-allergie médicamenteuse est posé si le patch-test est négatif et le photo-patch-test positif. Dans les **érythèmes pigmentés fixes**: une étude récente du groupe FISARD de la Société française de Dermatologie (SFD) a confirmé l'utilité de la procédure qui suit : faire successivement des patch-tests *in situ*, puis, s'ils sont négatifs, des tests d'application répétée (ROAT) *in situ*. Si les tests cutanés sont négatifs et s'il ne s'agit pas d'un EPF bulleux géné-

ralisé, faire un test de provocation [8]. 61 patients avec EPF ont été inclus. Dans quatre cas, malgré la forte suspicion clinique, le bilan était négatif, ce qui montre que l'histoire clinique n'est pas toujours suffisante pour affirmer la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un EPF. Dans les 57 cas qui ont eu des tests cutanés *in situ*, 31,5 % avaient des patch-tests *in situ* positifs, parmi les 40 qui ont eu des ROAT *in situ*, 14 (35 %) ont eu des résultats positifs et 26 patients ont eu une confirmation de la responsabilité du médicament, uniquement par un test de provocation positif. Pour le ROAT *in situ*, on fournit aux patients la solution qui a servi pour les patch-tests, ou on prescrit le médicament sous forme de sirop ou de topique (AINS, certains antibiotiques). Le patient va appliquer le médicament sur une surface de 2 x 2 cm, sur un site précédemment affecté, 1 fois/jour pendant 1 semaine. Il arrêtera bien sûr les applications en cas d'apparition d'un érythème. Dans l'EPF bulleux généralisé, seuls les patch-tests *in situ* et les ROAT *in situ* sont autorisés.

Dans le DRESS, les patch-tests sont utiles et sûrs. Il faut réaliser le bilan 6 mois après la disparition du DRESS. Le pourcentage des patch-tests positifs varie de 32 à 64 % dans des séries de patients européens testés [5, 9]. La sensibilité des patch-tests dépend du médicament, car s'ils sont assez souvent positifs avec la carbamazépine, les bêta-lactamines, la vancomycine, les produits de contraste radiologiques, les inhibiteurs de pompe à protons, l'abacavir. Ils sont le plus souvent ou toujours négatifs avec l'allopurinol ou la salazopyrine.

Les patch-tests sont bien tolérés parmi 128 patients européens testés, aucun n'a eu de rechute du DRESS. Le risque de rechute serait peut-être un peu plus élevé lorsque l'on réalise des patch-tests chez des patients infectés par le VIH, ayant fait un DRESS avec les antituberculeux.

Pour un DRESS, il faut tester tous les médicaments administrés avant et pendant le DRESS, car cette toxidermie a

	Patch-tests	Prick-tests	IDR	Tests de provocation
Urticaire, angioedème, anaphylaxie	Inutiles et peuvent être dangereux	Utiles (avec lectures immédiates). Avec dilutions en cas de choc anaphylactique	Utiles avec lectures immédiates. En commençant avec des dilutions importantes du médicament.	Oui mais adapté au risque du patient
Exanthème maculo-papuleux	Utiles	Valeur limitée (LT)	Utiles (LT)	Après tests cutanés négatifs sur LT. Valeur prédictive négative d'environ 90 %.
Toxidermie eczémateuse	Utiles	Valeur limitée (LT)	Utiles (LT)	Après tests cutanés négatifs sur LT. Valeur prédictive négative inconnue
SDRIFE (toxidermie flexurale)	Utiles (sensibilité indéterminée)	Sensibilité inconnue	Utiles (LT). Sensibilité inconnue	Après tests cutanés négatifs sur LT. Valeur prédictive négative inconnue
Eczéma localisé au site d'injection des héparines	Utiles (sensibilité faible)	Valeur limitée (LT)	Avec lectures tardives à 24 h ou plus tard si négatives car souvent positives seulement après 3 jours	Après tests cutanés négatifs sur LT. Valeur prédictive négative inconnue
Érythème pigmenté fixe	Utiles si appliqués sur le site de l'éruption	Inutiles	Inutiles	À pleine dose si les patch-tests <i>in situ</i> et les tests d'application répétée <i>in situ</i> sont négatifs. Valeur prédictive négative inconnue
Érythème pigmenté fixe bulleux généralisé	Peuvent être utiles	Contre-indiqués	Contre-indiquées	Contre-indiqués
Pustulose aiguë généralisée (PEAG)	Utiles, sensibilité 32 à 64 % des cas selon le médicament testé. Recommandés positifs dans 58 % des cas	Valeur limitée (LT)	Potentiellement utiles (LT)	Contre-indiqués avec les médicaments suspectés et ceux entraînant des réactions croisées.
<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> (DRESS)	Utiles positifs dans 32 % à 64 % des cas et dépendants du médicament testé (négatifs avec l'allopurinol, la salazopyrine).	Valeur limitée (LT)	Avec précaution, peuvent être utiles (LT)	Contre-indiqués avec les médicaments suspectés et ceux entraînant des réactions croisées.
SSJ et syndrome de Lyell	Peu sensibles (sensibilité de moins de 30 %)	Valeur inconnue (LT)	Contre-indiquées avec les médicaments suspects	Contre-indiqués
Photosensibilité	Photopatch-tests (irradiés à 48h par UVA à la dose de 5 joules/cm ²)	Inutiles	Inutiles	Inutiles puisqu'il n'y a pas d'exposition aux UV
Vascularite	Inutiles	Inutiles	Inutiles	Contre-indiqués

DRESS: *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, IDR: Test intradermique, LT: Lecture tardive, PEAG: Pustulose exanthématique aiguë généralisée, SDRIFE: *Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema*; SSJ: Syndrome de Stevens Johnson, UV: Rayons ultra-violet.

Tableau I : Intérêt des tests médicamenteux cutanés et place des tests de provocation en fonction du type clinique d'hypersensibilité médicamenteuse, d'après Phillips *et al.* [3] et Barbaud *et al.* [2].

Questions flash – Allergologie et environnement

pour particularité d'induire de très fréquentes hypersensibilités médicamenteuses multiples, à différentes classes de médicaments prescrites avant ou pendant le DRESS. Dans certaines études, cette multi sensibilisation médicamenteuse est évaluée à 61 % des cas [10].

Dans le DRESS, quand les patch-tests médicamenteux sont négatifs, on peut continuer par des prick-tests ou des IDR à lecture tardive [11]. Les IDR doivent être discutées par des équipes ayant une grande expérience de la prise en charge des DRESS. Elles sont faites avec des médicaments à faible imputabilité pour exclure une multi-sensibilisation médicamenteuse à plusieurs classes chimiques ou pour trouver une alternative sûre à un médicament suspect. Lorsque les tests cutanés sont négatifs, une seule étude a, pour le moment, montré l'intérêt des réintroductions séquentielles, le *Gradual drug challenge* (GDC), qui doit être discuté exclusivement dans des équipes très spécialisées [10]. Le GDC repose sur l'administration d'une seule dose de médicaments par semaine en débutant à très faible dose, et en augmentant par 10 la dose, la semaine suivante. Ceci est organisé avec une surveillance clinique et biologique. Évalué dans 33 cas de DRESS ayant eu 91 GDC, il y avait une rechute bénigne d'un exanthème dans 11/91 cas (12 %) avec une atteinte hépatique associée dans un cas.

Enfin, dans les DRESS, ont été publiées des réintroductions plus rapides avec les antituberculeux et des protocoles, dits de désensibilisation lente avec les anticonvulsivants, devant être discutés par des équipes très spécialisées.

Dans les **pustuloses exanthématiques aiguës généralisées** (PEAG), les patch-tests sont intéressants, car positifs dans 50 à 58 % des cas [5]. De très nombreux médicaments ont été rapportés avec des patch-tests positifs dans les PEAG. Les IDR peuvent être réalisées comme dans les DRESS, avec les médicaments peu suspects ou pour trouver une alternative.

Dans les **syndromes de Stevens-Johnson et Lyell ou nécrolyses épidermiques toxiques** (NET), la sensibilité des patch-tests est plus faible que dans les autres toxidermie graves, variant selon les études de 9 à 26 % des cas, mais ils sont bien supportés. Dans une étude multicentrique récente du groupe FISARD de la SFD, chez 113 patients atteints de NET, le pourcentage de positivité des patch-tests était de 19,5 % [12]. La sensibilité des patch-tests dépendait du médicament, avec des cas positifs surtout avec les anticonvulsivants et les benzodiazépines mais, en revanche, ils étaient tous négatifs avec l'allopurinol. Dans cette même étude, des réintroductions médicamenteuses ont été faites dans des NETs après des discussions menées au cas par cas par des équipes multidisciplinaires très spécialisées dans la prise en charge des syndromes de Lyell, pour des médicaments essentiels pour le patient. Il y avait aussi une évaluation stricte de l'imputabilité pour chaque médicament, une analyse du score ALDEN et des tests cutanés préalables négatifs pour le médicament.

En conclusion

Les bilans allergologiques sont très utiles pour aider au diagnostic étiologique d'une toxidermie, pour guider dans les accidents non graves et les tests de provocation. Un test cutané médicamenteux négatif n'exclut pas la responsabilité d'un médicament. Les indications et modalités des tests et de leur lecture doivent être adaptées au type de toxidermie initiale et à sa gravité, discutées et réalisées par des équipes très spécialisées dans la réalisation des bilans de toxidermie. Les modalités des bilans sont résumées dans le **tableau I**.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARBAUD A, CASTAGNA J, SORIA A. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: a review and update. *Contact Dermatitis*, 2022;86:344-356.

2. BARBAUD A, ROMANO A. Skin testing approaches for immediate and delayed hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2022;42:307-322.
3. PHILLIPS EJ, BIGLIARDI P, BIRCHER AJ *et al*. Controversies in drug allergy: testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:66-73.
4. ROMANO A, ATANASKOVIC-MARKOVIC M, BARBAUD A *et al*. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy*, 2020;75:1300-1315.
5. BARBAUD A, COLLET E, MILPIED B *et al*. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*, 2013;168:555-562.
6. BARBAUD A, WEINBORN M, GARVEY LH *et al*. Intradermal tests with drugs: an approach to standardization. *Front Med (Lausanne)*, 2020;7:156.
7. BROCKOW K, GARVEY LH, ABERER W *et al*. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*, 2013; 68:702-12.
8. TRAINÉAU H, MILPIED B, SORIA A *et al*. *In situ* patch and repeated open application test for fixed drug eruption: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023;S2213-2198: 01139-X.
9. SANTIAGO F, GONÇALO M, VIEIRA R *et al*. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis*, 2010;62:47-53.
10. DESROCHE T, POREAUX C, WATON J *et al*. Can we allow a further intake of drugs poorly suspected as responsible in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)? A study of practice. *Clin Exp Allergy*, 2019;49:924-928.
11. SORIA A, HAMELIN A, DE RISI PUGLIESE T *et al*. Are drug intradermal tests dangerous to explore cross-reactivity and co-sensitization in DRESS? *Br J Dermatol*, 2019;181:611-612.
12. ROUX C, BEN SAÏD B, MILPIED B *et al*. Skin testing and drug provocation tests in epidermal necrolysis: a french experience. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022;10:3252-3261.

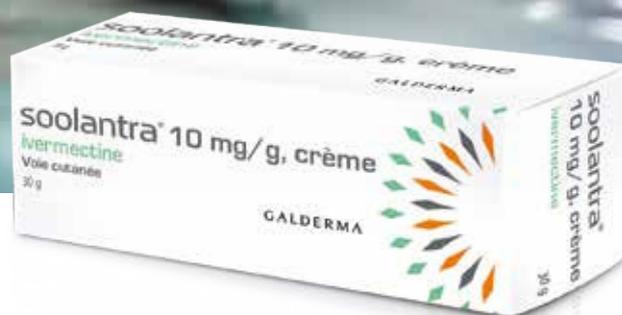
L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

soolantra[®]

(IVERMECTINE) 10 mg/g CRÈME

Traitement topique des lésions inflammatoires (papulopustuleuses) de la rosacée chez l'adulte

Se révéler maintenant



- 1 application par jour⁽¹⁾
- Conditionnement 30 g

Liste II - Non remb. Séc. Soc. - Non agréé coll.

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

1. Résumé des caractéristiques du produit Soolantra 10mg/g

© 2023 Galderma - Tous les droits sont réservés. Tous les éléments contenus dans ce document sont protégés par la législation relative aux droits d'auteur et ne peuvent être reproduits, distribués, transmis, affichés, publiés ou diffusés sans autorisation préalable écrite de Galderma, qui peut être demandée à l'adresse suivante: «trademarks@galderma.com».

GALDERMA



● 2,5 mg
Boîte de 24 comprimés



● 10 mg
Boîte de 10 comprimés
sécables

●
Plaquette
prédécoupée
unitaire



meto TAB®

méthotrexate comprimé

METOTAB® Gé (méthotrexate) doit être pris uniquement **une fois par semaine**

METOTAB® Gé 2,5 mg, comprimé et METOTAB® Gé 10 mg, comprimé sécable sont indiqués dans le traitement :

- de la polyarthrite rhumatoïde active chez les patients adultes,
- des formes sévères de psoriasis vulgaris, en particulier la forme en plaques, qui ne peut pas être traité de façon adéquate avec un traitement classique chez l'adulte,
- du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte.¹

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr et les mesures additionnelles de réduction des risques sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/methotrexate-per-os>.

Ces spécialités sont eurogénériques de Maxtrex® 2,5 mg et 10 mg, spécialités non commercialisées en France, non inscrites au répertoire des génériques.
Liste I. Remb. Séc. Soc. à 100 %, agréé coll.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>.



1. Résumé des caractéristiques du produit METOTAB® Gé 2,5 mg, comprimé et METOTAB® Gé 10 mg, comprimé sécable. 2. Avis de la Commission de la Transparence METOTAB® Gé du 5 octobre 2022.

medac