

COMPTE RENDU

Temps forts des Journées dermatologiques de Paris 2020

Le mycosis fongoïde de l'enfant : nouvelles données françaises [1]

Le mycosis fongoïde (MF) de l'enfant est une pathologie rare ; il s'agit néanmoins du premier lymphome cutané de l'enfant ; son pronostic est mal connu. La forme la plus fréquente en est le phénotype hypopigmenté CD8⁺. Les auteurs présentent ici les résultats d'une étude multicentrique rétrospective de cas de MF chez des enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans, pour lesquels le diagnostic de MF a été validé par le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFLEC) [1]. Cette étude a inclus 47 enfants, parmi lesquels 40 ont été suivis ; 72 % étaient des garçons. Quarante d'entre eux présentaient un MF de stade Ia ou Ib ; sept avaient un stade > II. Onze des 23 MF de phénotypes hypopigmenté avaient un phototype > 3, et sept des neuf MF CD8⁺ étaient hypopigmentés. Soixante-dix pour cent (70 %) présentaient une réponse clinique après la première ligne de traitement, dont 25 % avaient une réponse clinique complète. Une transformation était rapportée chez 10 % des patients, et la persistance de la maladie à l'âge adulte était fréquente, confirmant l'évolution indolente mais prolongée du MF de l'enfant.

Hémangiomes infantiles segmentaires de la face touchant la partie inférieure du visage : évolution prolongée nécessitant un traitement par propranolol plus long [2]

Il s'agit d'une cohorte rétrospective d'enfants atteints d'hémangiomes segmentaires du visage de plus de 5 cm après 6 ans, ayant été suivis aux CHU de Bordeaux ou de Necker et ayant été traités par propranolol. Trente enfants ont été inclus ; un bilan de syndrome PHACE¹ a été réalisé dans tous les cas. Onze cas de syndromes PHACE ont été identifiés (avec des anomalies vasculaires).

¹ Syndrome associant malformations de la fosse postérieure, hémangiomes capillaires, anomalies anatomiques des artères cérébrales, coarctation de l'aorte et diverses anomalies cardiaques et oculaires.

Lors de l'évaluation à 6 ans, un des patients avait des difficultés d'apprentissage, trois avaient sauté une classe, six avaient une surdité dont cinq de transmission (cinq cas sur six avaient une atteinte du segment S3 homolatéral) et trois enfants rapportaient des céphalées. Les enfants ayant une atteinte du segment S3 avaient une durée de traitement par propranolol en moyenne de 34 mois – contre 18 lorsque le segment S1 était atteint. Cette étude montre qu'un suivi prolongé des enfants ayant un hémangiome segmentaire du visage est nécessaire, notamment devant le risque de surdité (surtout en cas d'atteinte du segment S3) ou de céphalées. Enfin, un risque de rebond et la nécessité de traitement plus prolongée sont rapportés en cas d'atteinte du bas du visage.

Syndrome « malformations capillaires, malformations artérioveineuses » : intérêt du dépistage systématique des malformations artérioveineuses du système nerveux

La prévalence des malformations artérioveineuses (MAV) du système nerveux central (SNC) est variable selon les études chez les patients atteints du syndrome malformations capillaires-malformations artérioveineuses (CM-AVM) allant de 3 à 12 % selon les séries. Cette étude rétrospective, menée par le Dr Boccara [3], cherche à évaluer la prévalence du CM-AVM chez les patients français, et à déterminer s'il y a un intérêt à réaliser un dépistage systématique chez des patients asymptomatiques.

Douze centres en France ont participé à l'étude, incluant 56 enfants et 10 adultes, dont 39 sujets féminins. Tous avaient eu une IRM cérébrale systématique, mais seuls 30/66 ont eu une IRM médullaire. Onze cas étaient associés à une mutation EPHB4, et 23 à une mutation RASA1. Des anomalies cérébrales étaient observées chez huit enfants et trois adultes, dont une MAV qui a pu être traitée préventivement par embolisation chez un enfant de 11,5 ans. Des anévrysmes artériels (chez un enfant et deux adultes), des anomalies veineuses (chez deux enfants et un adulte) et des hamartomes (chez deux patients) ont été mis en évidence, mais n'ont pas entraîné de complications. Par ailleurs deux des enfants ayant présenté une IRM normale ont présenté des symptômes (hypertension intracrânienne, épilepsie) quatre et 10 ans plus tard, révélant une MAV du SNC. Ainsi, le taux de dépistage dans cette étude rétrospective est faible, 1/65, ne permettant pas de conclure sur l'intérêt du dépistage par IRM.

Création d'un questionnaire de qualité de vie pour les malformations vasculaires à flux lent

Il est parfois difficile, en pratique, d'évaluer le retentissement des malformations vasculaires à flux lents en vue d'estimer soit la nécessité de réaliser un traitement, soit son efficacité s'il a été mis en place. Des scores de qualité de vie (QDV) non spécifiques sont actuellement utilisés, et sont non satisfaisants.

Cette étude [4] a consisté en la réalisation de *focus groups* pour la création d'un score spécifique pour les enfants de 11 à 15 ans. Quatre catégories de dimensions étaient analysées :

- prise en charge médicale,
- impact social au quotidien,
- représentation de soi,
- relations sociales compliquées.

Les questionnaires obtenus après les focus groups ont été envoyés à 201 patients, dont 75 ont répondu. Après analyse psychométrique, 15 items ont été conservés dans le questionnaire final : le cLFM-QoL, qui a montré une bonne corrélation avec les scores validés C-DLQI (pour *child dermatology life quality index*) et EQ-5D-Y (pour *child-friendly EuroQol 5D*). Cet outil pourra être utile en recherche et en pratique clinique, pour faire une évaluation thérapeutique ou pour poser une indication thérapeutique.

Traduction pratique des recommandations françaises sur le psoriasis

Cette enquête [5] a cherché à évaluer l'impact qu'auraient les recommandations françaises sur la prise en charge du psoriasis sur la pratique des dermatologues. La population cible était les dermatologues hospitaliers membres de la Société française de dermatologie. Cette enquête utilisait trois situations cliniques : un cas de psoriasis vulgaire sans rhumatisme psoriasique, un cas avec un rhumatisme psoriasique peu invalidant et un cas avec un rhumatisme psoriasique très invalidant. Une première vague de questionnaires a été envoyée avant la publication des recommandations, et une seconde après cette publication. Cette enquête montre que 94 % des 115 dermatologues ont eu connaissance des recommandations, et qu'elles ont entraîné une diminution de la prescription de l'aprémilast et une augmentation de la prescription des biosimilaires.

Hyperéosinophilie associée au dupilumab dans la dermatite atopique modérée à sévère

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique du Groupe de recherche sur l'eczéma atopique (Great) [6]. L'hyperéosinophilie, susceptible d'entraîner des complications graves, est rapportée chez moins de 2 % des patients inclus dans les études du dupilumab dans la dermatite ato-

pique (DA), et à des taux plus importants dans les études sur l'asthme et la polyposé. Dans le registre du Great, 56 % d'éosinophilie (taux d'éosinophiles > 500/mm³) et 16 % d'hyperéosinophilie (taux d'éosinophiles > 1 500/mm³) étaient identifiées. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact et la cinétique de l'hyperéosinophilie sous traitement par dupilumab dans la DA ; 653 patients de 12 centres ont été inclus. Cinquante-neuf (59) patients avaient une hyperéosinophilie, soit une prévalence de 9 % ; une éosinophilie avant traitement était présente chez 85 % des patients, mais quatre seulement avaient une hyperéosinophilie avant traitement. Le dupilumab était efficace chez ces patients : il n'y avait donc pas de rapport entre la survenue d'une hyperéosinophilie et l'efficacité. Concernant la tolérance, un autre effet indésirable était rapporté chez la moitié des patients, mais l'hyperéosinophilie était cause de l'arrêt du traitement HE dans 10 cas sur 15. Aucun retentissement (cardiaque, pulmonaire, vasculaire, etc.) de cette hyperéosinophilie n'était rapporté, suggérant une absence de cytotoxicité. Une implication de l'éotaxine 3, responsable d'un recrutement des éosinophiles dans les tissus, est évoquée, le taux de cette protéine chutant après l'introduction du traitement. Les auteurs évoquent également un problème de régulation de l'éotaxine 3. Enfin, l'hyperéosinophilie semble disparaître spontanément sous traitement (*figure 1*).

Incidence d'une réaction paradoxale chez un patient débutant un biomédicament : cohorte de 9 303 patients

Un effet paradoxal est défini comme la survenue, au cours d'un traitement par biomédicament, d'un état pathologique répondant habituellement à cette classe de traitement,

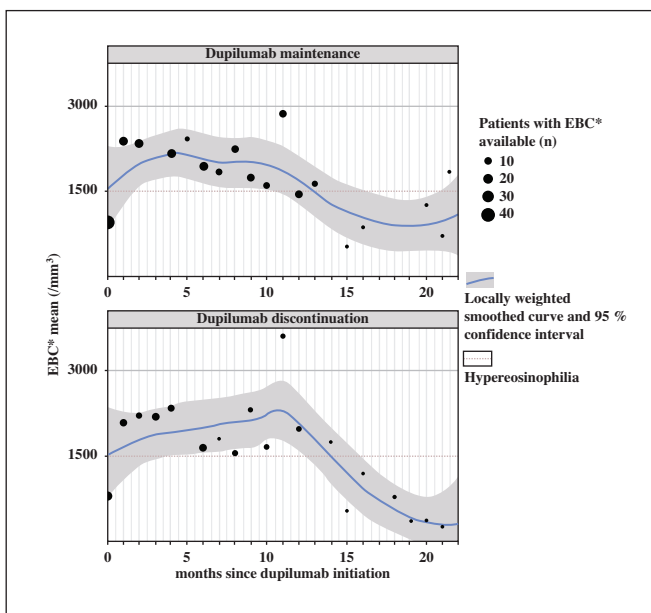


Figure 1. Évolution de l'hyperéosinophilie au cours du traitement par dupilumab.

comme le psoriasis, l'hidradénite suppurée, les maladies inflammatoires du tube digestif, les rhumatismes inflammatoires, les uvéites ou la sarcoïdose. Cette étude rétrospective de cohorte multicentrique analyse les réactions paradoxales chez les patients traités par biothérapie dans la cohorte parisienne de l'AP-HP pour des indications gastro-entérologiques, rhumatologiques ou dermatologiques de janvier 2012 à décembre 2018 [7]. Neuf mille deux cent quatre-vingt-dix-neuf (9 299) patients étaient inclus, dont 53,8 % de femmes ; l'âge médian des patients était de 43 ans. Huit mille quatre cent quatre-vingt-neuf (8 489) patients étaient traités par anti-facteur de nécrose tumorale (TNF), 236 par anti-interleukine (IL)-17, 386 par anti-IL-12/23, et 192 par anti-intégrines.

Des réactions paradoxales ont été observées chez 297 patients (3,2 %). Il s'agissait de psoriasis dans 78,5 % des cas, de rhumatisme inflammatoire dans 14,1 %, de maladie inflammatoire chronique des intestins (MICI) dans 5,4 %, de maladie de Verneuil dans 1,7 %, d'uvéite dans 1 % et de sarcoïdose de 1,3 % des cas.

Le taux d'incidence des réactions paradoxales était donc de 7,6 pour 1 000 patients-année, ce qui est cohérent avec les données de la littérature. Les facteurs de risque de développer une réaction paradoxale sont l'existence d'une MICI, l'association de plusieurs pathologies et la potentialisation avec l'infliximab. Les facteurs protecteurs semblent être un traitement concomitant par un traitement systémique non biologique et une corticothérapie.

Caractérisation des autoanticorps non spécifiques de la desmogléine

Le pemphigus est induit par la présence d'autoanticorps (AAc) dirigés contre la desmogléine (dsg) : AAc anti-dsg-1 et -3. D'autres AAc ont été identifiés, tels que SPCA1 (pour *secretory pathway of Ca²⁺/Mn²⁺ ATPase type 1*), qui a un rôle dans le métabolisme calcique des kératinocytes et l'adhésion cellulaire et le récepteur à l'acétylcholine de type muscarinique 3 (CHRM3), qui est un récepteur membranaire des kératinocytes, jouant un rôle dans le contrôle de la phosphorylation des protéines du cytosquelette.

Dans cette étude [8], des AAC anti-SPCA1 et anti-CHRM3 étaient décelés chez 22 et 31 % des patients atteints de pemphigus, respectivement. La présence d'AAc anti-SPCA1 est associée à 50 % des rechutes précoces (avant 12 mois) après traitement par rituximab. Une pathogénicité de ces AAC a par ailleurs été démontrée *in vitro* (induction d'acantholyse).

Ainsi, la présence d'AAc non spécifiques de la dsg pourrait être un facteur prédictif de rechute chez les patients atteints de pemphigus et traités par rituximab.

L'atteinte du tronc et la peau d'orange sont des facteurs de mauvais pronostic de la fasciite à éosinophile

Une étude de cohorte rétrospective a été menée sur 119 patients atteints de fasciite de Schulman [9]. Cette dernière est une maladie rare et sclérosante du tissu conjonctif,

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients

	Patients (n = 119)
Femme	60 (50 %)
Âge au diagnostic, années	56 (43-65)
Délai diagnostique moyen, mois	6 (3-9)
Morphées	34 (30 %)
Signe de la vallée	62 (54 %)
Peau d'orange	29 (24 %)
Sclérose du tronc (forme diffuse)	37 (31 %)
Atteinte viscérale	0 (0)
Eosinophilie > 500/mm ³	88(75 %)
Infiltrat du polynucléaires éosinophiles du fascia	63/99 (64 %)
Fibrose du fascia	46/96 (48 %)

dont l'étiologie est imparfaitement connue, mais vraisemblablement de nature dysimmunitaire. Cette connectivite associe des signes cutanés – œdèmes des extrémités, sclérose cutanée avec l'aspect peau d'orange, morphées, signe de la vallée, absence de Raynaud – et articulaires – arthralgies inflammatoires, synovites, syndrome du canal carpien, raideurs articulaires, sclérose aponévrotique (signe de la prière). Les atteintes viscérales (pulmonaire, cardiaque, et rénale) sont rares.

Vingt-sept (27) centres français de médecine interne et de dermatologie ont participé à cette cohorte rétrospective de cas pour lesquels le diagnostic était posé sur des critères cliniques et biologiques, avec confirmation histologique. Les caractéristiques cliniques des patients sont résumées dans le *tableau 1*.

Les traitements utilisés en première ligne étaient la corticothérapie, chez 72 % des patients, la corticothérapie associée au méthotrexate chez 26 % et un autre dans 3 %. Des bolus de corticoïdes avaient été réalisés chez 26 % des patients. Les traitements utilisés en troisième ligne sont le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide, l'azathioprine, la photochimiothérapie extracorporelle et les immunoglobulines (Ig) intraveineuses.

Une rechute était observée dans 20 % des cas. En analyse multivariée, la présence d'une sclérose du tronc était associée de manière significative au recours à une deuxième ligne de traitement, et la présence d'un aspect peau d'orange à une sclérose cutanée séquellaire. Ainsi, ces deux signes cliniques (sclérose du tronc et aspect peau d'orange) ressortent comme des facteurs de mauvais pronostic de la fasciite de Schulman. Par ailleurs, la corticothérapie forte dose (bolus ou dose > 1 mg/kg) et l'association d'emblée au méthotrexate ne sont pas associées à un meilleur pronostic dans cette étude, en désaccord avec les données de la littérature.

Manifestations cutanées de la Covid-19 : cohorte Covidskin

Lors de ces Journées dermatologiques de Paris 2020, plusieurs communications ont été faites à propos des manifestations cutanées de l'infection à Sars-CoV-2.

Les résultats de la cohorte Covidskin menée par la Société française de dermatologie ont été présentés [10]. Cette

cohorte a inclus 492 patients, dont 181 cas d'éruptions hors engelures, l'âge médian était de ces patients de 42 ans, le délai moyen entre le début des signes infectieux et la survenue des signes cutanés était de huit jours ; une hospitalisation était rapportée pour 14 % des patients, avec quatre cas de décès, et l'infection à Sars-CoV-2 était confirmée par PCR ou sérologie dans 29 % des cas (52/181) – contre 67 % dans la série espagnole et 54 % dans la série américaine. Les manifestations étaient des éruptions maculopapuleuses dans 53 % des cas, des éruptions urticariennes dans 21 % et vésiculeuses dans 3 % et des éruptions à type de livedo ou de nécrose cutanée dans 8 %.

Les éruptions maculopapuleuses étaient des éruptions morbilliformes dans 50 à 60 % des cas, des lésions purpuriques, des érythèmes polymorphes, des pityriasis rosés, des erythema elevatum diutinum, des maladies de Grover ou encore des érythèmes noueux. Il n'y avait pas de différence significative concernant les types d'éruption entre les patients pour lesquels le diagnostic était confirmé et ceux pour qui il ne l'était pas. Les mécanismes et l'imputabilité restent encore imprécis.

Dans une seconde communication [11], les cas de lésions acrales de la cohorte Covidskin ont été analysés plus particulièrement. Parmi les 492 patients de cette cohorte, 311 avaient des lésions acrales : 59 % étaient des femmes, 10 % avaient un antécédent d'engelure et 10 % un antécédent de syndrome de Raynaud ; les lésions étaient localisées aux pieds dans 76 % des cas.

Le délai moyen entre les signes infectieux et l'apparition des lésions était de 10,5 jours, mais aucun signe infectieux n'était rapporté dans 49 % des cas.

Le lien direct entre l'infection Covid-19 et la survenue d'engelure n'est pas confirmé à ce jour. Les arguments en faveur d'un lien sont :

- la possibilité d'une réponse humorale particulière faisant intervenir les IgA,
- la possibilité d'une faible charge virale chez des sujets jeunes en bonne santé (une seule PCR positive sur 30),
- pour certains auteurs, la présence de virus dans les biopsies d'engelures en immunohistochimie.

Les arguments allant contre un lien direct sont :

- la négativité des PCR et sérologies,
- le taux et le type des anomalies immunologiques et les résultats histologiques – similaires dans cette série à ceux des engelures classiques en période non Covid.

Les auteurs évoquent le rôle du confinement, notamment de rester pieds nus chez soi, l'inactivité, l'accès plus facile aux consultations et téléconsultations et l'effet boule de neige des réseaux sociaux et des médias.

Les mécanismes possibles des engelures associées à la Covid-19 sont analysés dans une autre étude [12]. Les auteurs font l'hypothèse que les engelures en lien avec l'infection à Sars-CoV-2 sont associées à une vasculite ou à l'activation endothéliale associée aux IgA anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (Anca) avec production d'interféron (IFN). Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée à l'hôpital Saint-Louis ; 50 patients ont été inclus, tous vus à deux reprises, à J0 et J14, d'âge médian de 32 ans, dont 68 % étaient des femmes. Les engelures étaient localisées aux orteils, dans 86 % des cas, et plus rarement aux doigts,

aux nez et aux oreilles. Dans cette population, 60 % des patients avaient déclaré des symptômes associés à la Covid : 80 % avant, 15 % pendant et 5 % après les engelures ; 34 % avait eu une exposition à risque et 40 % un contage avec un cas positif. À J0, aucun patient n'avait de PCR positive et un seul avait une sérologie positive en IgA. À J14, tous les patients avaient une sérologie négative. Le bilan biologique montrait des IgA élevées chez 34 % des patients et des Anca IgA chez 73 % des patients. L'analyse histologique montrait plus de dépôts d'IgA cytoplasmiques dans les cellules endothéliales et plus de dépôts d'IgA papillaires interstitiels du derme dans les cas d'engelures associées à la Covid que dans des cas contrôlés d'engelures. La voie IFN a été étudiée dans le sang des patients, mais n'a pas montré de signature IFN positive chez ces patients. Cette étude illustre l'importance de la réactivité IgA et de l'activation endothéliale au cours des pseudo-engelures, mais n'est pas forcément spécifique de la Covid-19. La preuve de causalité entre l'infection Covid-19 et les pseudo-engelures n'est pas établie, et il ne semble pas y avoir de rôle significatif de l'IFN de type 1.

Les résultats de cette étude divergent de ceux d'une étude niçoise [13], qui s'est intéressée aux engelures associées à la Covid-19. Il s'agissait d'une étude prospective étudiant les caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques des pseudo-engelures.

Quarante (40) patients ont été inclus dont 22 femmes, avec un âge médian de 22 ans ; aucun patient n'a été hospitalisé, un contage possible avec un patient infecté était rapporté pour 24 d'entre eux, 11 avaient des symptômes compatibles ; le délai entre les symptômes infectieux et la survenue des engelures étaient de 21 jours. Aucune PCR n'était positive, 30 % des sérologies étaient positives (IgM⁺ : n = 1, IgA⁺ : n = 8, IgG⁺ : n = 5). Dix-neuf (19) pseudo-engelures ont été biopsiées, montrant une dermite lymphocytaire superficielle et profonde dense à tropisme annexial et vasculaire. Le taux moyen d'IFN α était plus élevé chez les patients avec engelures en comparaison aux patients de la cohorte Covid-19 du CHU de Nice aussi bien les patients ambulatoires que les patients plus sévères.

Ainsi, les caractéristiques histologiques et cliniques des pseudo-engelures observées dans cette étude sont similaires à celles vues dans les interféronopathies de type 1. La réponse IFN α après stimulation est plus élevée chez les patients avec engelures par rapport aux patients Covid-19. Les auteurs suggèrent que les patients jeunes avec une réponse immunitaire anti virale efficace est associée à une forte production d'IFN et une absence de séroconversion. Les engelures observées dans la première phase épidémique ont les caractéristiques d'une réponse IFN de type 1 réactionnelle, probablement postvirale.

Infection à Sars-CoV-2 et biomédicaments : étude multicentrique française de 7 808 patients

Cette étude rétrospective multicentrique a été réalisée à partir de la cohorte de patients traités par biomédicaments de l'AP-HP (entrepôt des données de santé de l'AP-HP), le critère de jugement était une hospitalisation, un

Tableau 2. Patients traités par biomédicaments hospitalisés pour une infection à Sars-CoV-2

	Observés	Attendus	SR	IC95%
Hospitalisations	19	8,66	2,19	1,32-1,42
20-40	8	1,43	5,59	2,41-11,01
40-60	3	3,45	0,87	0,17-2,54
60-80	5	3,07	1,63	0,53-3,81
≥80	3	0,7	4,20	0,84-12,28
Passages en réanimation	4	0,66	6,04	1,62-15,45
20-40	1	0,04	21,98	0,29-122,29
40-60	1	0,30	3,32	0,04-18,46
60-80	2	0,31	6,43	0,72-23,22
≥80	0	0,005	-	-
Décès	1	0,86	1,15	0,02-6,42
20-40	1	0,02	0,53	225,90
40-60	0	0,16	-	-
60-80	0	0,48	-	-
≥80	0	0,20	-	-

passage en réanimation ou le décès dus à la Covid-19 (confirmée par PCR avec transcriptase inverse [RT-PCR] ou tomographie par émission de positons [TEP] thoracique) [14]. La méthodologie utilisée dans cette étude était le calcul du ratio de morbidité/mortalité standardisé (SMR) qui correspond en pratique au nombre de patients observés/nombre de patients attendus (en utilisant les données d'hospitalisation, de passage en réanimation et de décès de la population d'île-de-France selon l'âge et le sexe). Sept mille huit cent huit (7 808) patients étaient inclus :

- d'âge médian 45 ans,
- 51 % étaient des femmes,
- 82,2 % étaient traités par anti-TNF, 8,8 % par anti-IL-12/23, 5,2 % par anti-IL-17 et 4,8 % par anti-intégrine,
- 41,5 % avaient une MICI, 27,1 % un rhumatisme inflammatoire, 5,0 % un psoriasis et 22,8 % une association de pathologies.

Les résultats sont représentés dans le *tableau 2*. Parmi les patients âgés de moins de 40 ans, l'analyse des dossiers a montré que le motif d'hospitalisation était une poussée de la maladie.

Cette étude montre qu'il n'y a pas de surrisque d'hospitalisation, de passage en réanimation ni de décès chez les patients traités par biomédicament avec une infection à Sars-CoV-2. Ces données sont concordantes avec les différentes études publiées, confirmant l'indication à poursuivre le traitement par biomédicament pour éviter une poussée de la maladie de fond.

Efficacité et tolérance à long terme du léralidomide dans le traitement du lupus érythémateux cutané : étude rétrospective multicentrique de 40 patients

Le thalidomide est un traitement efficace du lupus cutané, induisant la plupart du temps une bonne réponse, mais au prix d'effets secondaires importants et parfois sévères : tératogénicité, neuropathie (16 %) ou thromboses (2 %). Cette

Tableau 3. Réponse au léralidomide chez les patients traités pour un lupus cutané

Données concernant le traitement par léralidomide	
Dose initiale de traitement (mg/j), médiane (écart)	5 (2,5-5)
Durée de traitement (mois), médiane (écart)	23 (1-101)
Nécessité d'augmentation de la dose à 10 mg/j, n (%)	4 (10)
Dose minimum effective (mg/j), médiane (écart)	2,5 (0,7-10 mg)
Réponse cutanée	
Réponse partielle/CLASI-A 50, n (%)	35 (88)
Durée jusqu'à CLASI-A 50 (mois), médiane (écart)	3 (1-20)
Réponse complète (CLASI-A = 0), n (%)	17 (43)
Durée jusqu'à réponse complète (mois), médiane (écart)	12 (1-38)
Rechutes, n (%) (parmi 39 patients avec réponse minimale)	
Nombre total de patients ayant rechuté	21 (54)
Rechutes à 5 mg/j	4 (10,5)
Rechutes après réduction de la dose	13 (33)
Rechutes après arrêt	4 (10,5)

étude a pour objectif de rapporter les données d'efficacité et de tolérance d'une molécule proche, le léralidomide, dans le lupus érythémateux cutané [15]. Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle multicentrique incluant des patients atteints de lupus cutané traités par léralidomide après échec du plaquenil et d'au moins un traitement systémique de deuxième ligne de janvier 2011 à janvier 2020. La dose initiale de léralidomide était de 5 mg, avec l'association systématique à un traitement de prévention du risque thrombotique par Kardégic® 100 mg. L'activité du lupus était définie par le *cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index* (CLASI). Quarante (40) patients ont été inclus avec un suivi médian de 40 mois ; 88 % étaient des femmes, 63 % avaient un lupus discoïde et 65 % un lupus systémique associé ; 88 % étaient en échec de thalidomide. Les taux de réponses sont résumés dans le *tableau 3*.

Concernant la tolérance : cinq effets indésirables sévères ont été rapportés dont trois événements cardiovasculaires et deux cancers ; on note également la survenue d'asthénies peu sévères et de neutropénies de grade 1 ou 2. Il n'y avait pas de neuropathie ni d'aggravation de neuropathie antérieure sous léralidomide.

Au total ce traitement paraît efficace avec 98 % des patients qui avaient une amélioration de 4 points ou de 20 % du score CLASI ; 43 % des patients avaient une réponse complète.

Hydroxychloroquine et autres antipaludéens de synthèse en dermatologie : nouveautés 2020

Cette communication revient de manière didactique sur les différents points concernant le traitement par antipaludéens de synthèse en dermatologie [16].

Il faut noter en tout premier lieu qu'il n'est pas nécessaire de réaliser un bilan biologique préthérapeutique. Concernant les risques de troubles de conduction, un électrocardiogramme n'est pas recommandé de manière systématique avant de débuter le traitement, sauf en cas de prise médicamenteuse à risque associée ou d'allongement du QTc connu. Les cardiomyopathies et les troubles de la conduction sont rares en pratique et surviennent souvent après une prise prolongée d'hydroxychloroquine (médiane de sept ans). Un bilan ophtalmologique – comprenant un fond d'œil, à la recherche d'une pathologie rétinienne sous-jacente, et un champ visuel – est recommandé dans la première année de traitement puis tous les ans après cinq ans de prise, et de manière plus précoce pour les patients à risque : dose quotidienne > 5 mg/kg de poids réel, insuffisance rénale chronique, traitement par tamoxifène et maculopathie préexistante. En pratique, l'association au citalopram et à la dompéridone doit être évitée ; si nécessaire, elle peut être appliquée sous surveillance. Pendant la grossesse, l'hydroxychloroquine a montré un bénéfice en termes de prévention du bloc auriculoventriculaire et un effet protecteur sur les poussées de lupus pendant la grossesse, la prééclampsie et la prématurité. Il n'y a pas de surrisque de cancer sous hydroxychloroquine – un rôle protecteur est même discuté.

Causes de décès chez les patients atteints de neurofibromatose 1

Cette étude rétrospective, à partir de la cohorte de patients souffrant de neurofibromatose 1 (NF1) du centre de référence Henri-Mondor, a examiné les causes de décès des patients NF1 [17].

Quatre mille cent quatre-vingt-neuf (4 189) patients sont suivis dans cette cohorte. Avant l'âge de 20 ans, les décès sont rares, liés essentiellement aux tumeurs malignes des gaines nerveuses et aux tumeurs cérébrales. Dans la tranche d'âge 20-40 ans, les décès sont également liés principalement aux tumeurs malignes des gaines nerveuses et aux tumeurs cérébrales, mais le risque de cancer du sein est augmenté, avec une incidence de 20,8 % des patients NF1 âgés de moins de 40 ans – contre 4,8 % dans la population générale. Chez les patients entre 40 et 60 ans, les causes de décès sont plus variées (figure 2), et elles sont assez similaires chez les plus de 60 ans.

Cette étude confirme donc la surmortalité par cancers au cours de la NF1 avec les tumeurs malignes des gaines nerveuses et les tumeurs du système nerveux central suivies par le cancer du sein. Les causes vasculaires liées à la vasculopathie NF1 sont par ailleurs à considérer après 40 ans.

Oncodermatologie

Nouvelles technologies/intelligence artificielle

Les nouveautés technologiques dans le diagnostic et le traitement, notamment pour le mélanome, étaient particulièrement à l'honneur cette année. De nouvelles techniques d'imagerie prometteuses permettent ainsi des diagnostics

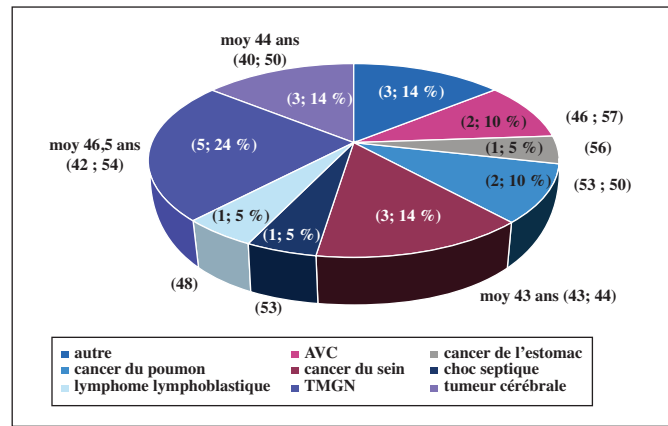


Figure 2. Cause de décès chez les 40-60 ans, n = 21.

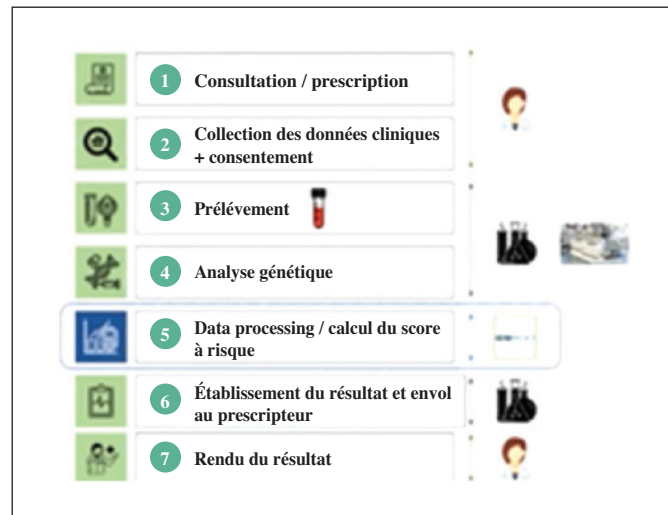


Figure 3. Parcours patient MELAPRED.

précoces et de façon moins invasive. L'intelligence artificielle commence également à trouver sa place dans la pratique courante, avec toutefois des biais et des nécessités d'adaptation de mieux en mieux compris.

Algorithme MELAPRED : outil clé du dépistage ciblé du mélanome (CO 010 mélanomes 1)

Cet algorithme, mis au point en 2013 par Soufir *et al.* [18], permet une prédiction du risque individualisé de mélanome en combinant des facteurs cliniques et génétiques. La figure 3 montre le déroulement du calcul. Un patient présentant un score entre 43 et 100 est considéré comme à risque élevé, et un suivi est mis en place avec autocontrôle tous les trois mois, surveillance dermatologique annuelle avec éventuellement photofinder et photoprotection optimale. Si le score est inférieur à 42, le suivi est adapté au cas par cas par le dermatologue. Sur 168 patients considérés comme à haut risque dans l'étude pilote de 2014, 93 ont été revus entre 2014 et 2020, neuf avaient présenté un mélanome (trois *in situ*, six mélanomes superficiels extensifs de Breslow faible, RR : 130), sept un carcinome basocellulaire et trois un carcinome épidermoïde (RR : 18,2). La haute

incidence des cancers cutanés chez les patients identifiés comme étant à risque élevé par l'algorithme MELAPRED en fait un outil intéressant pour la pratique. Il sera disponible en prescription courante pour les médecins généralistes et les dermatologues début 2021.

Dermoscopie magnifiée ×400 (CO 013)

Les caméras de vidéodermoscopie les plus récentes permettent un grossissement de ×400 des lésions. La microscopie confocale est une technique permettant d'étudier *in vivo* l'aspect des cellules jusqu'au derme papillaire. Il s'agit cependant d'une technique nécessitant un matériel coûteux et une formation spécifique. Ravni *et al.* [19] ont réalisé une étude comparant la dermoscopie ×400 et la microscopie confocale au CHU de St-Etienne. L'étude comparait dermoscopie classique, dermoscopie magnifiée et microscopie confocale sur 207 lésions de muqueuses génitales pigmentées avec une lecture par trois investigateurs experts. Les lésions correspondaient à 183 mélanoses, deux mélanomes, un carcinome basocellulaire, deux condylomes et 19 *nævi*. Les différents patrons identifiés en microscopie confocale étaient confirmés en dermoscopie magnifiée avec une concordance de modérée à parfaite. (tableaux 4, 5) La dermoscopie magnifiée pourrait donc être un outil avec des performances similaires à celles de la microscopie confocale tout en demandant un matériel moins coûteux et moins d'entraînement au diagnostic.

Line-field confocal optical tomography (CO 015)

mélanomes 1, PO98, PO99 et P100)

La LC-OCT (pour *line-field confocal optical tomography*) est une technique d'imagerie récente développée par Damae medical (Paris, France) permettant d'étudier *in vivo* les différentes structures cutanées de façon non invasive, à l'échelle cellulaire, jusqu'à 500 µm de profondeur. Elle permet également la réalisation de reconstructions tridimensionnelles (figure 4). Il s'agit d'une technique hybride, entre la microscopie confocale et la tomographie par cohérence optique. Trois posters et une communication orale étaient consacrés à cette technique innovante [20-23]. Monnier *et al.* et Perrot ont décrit son utilisation pour caractériser la peau saine du corps et du visage. Suppa *et al.* ont décrit les caractéristiques des carcinomes basocellulaires avec la mise en images de 89 carcinomes basocellulaires (CBC) ayant ensuite fait l'objet d'une analyse histologique. Cette étude a permis d'identifier des critères diagnostiques en LC-OCT et d'évaluer la pertinence de cet outil pour le diagnostic et le classement en sous-types des CBC. Des études complémentaires sont nécessaires pour valider ces critères. Enfin, Monnier *et al.* ont étudié les caractéristiques en LC-OCT tridimensionnelle des mélanomes et les ont comparés aux différents types de *nævi*. Vingt-sept lésions étaient incluses (cinq *nævi* jonctionnels, quatre *nævi* composés, cinq *nævi* dermiques, 10 mélanomes de Breslow moyen [2,91 mm] et trois mélanoses de Dubreuilh). Les mélanomes présentaient une architecture tridimensionnelle désorganisée, des cellules pagétoïdes et des atypies cellulaires marquées. Les caractéristiques des images des mélanomes étaient donc proches des critères histologiques connus.

Bien que d'autres études prospectives plus larges soient nécessaires pour valider les caractéristiques des différents types de lésions, la LC-OCT pourrait devenir un outil

précieux dans le diagnostic précoce non invasif ou dans le suivi de lésions atypiques.

Intelligence artificielle et artefacts (CO 017)

mélanomes 1)

L'intelligence artificielle, et en particulier le *deep learning*, ont permis des progrès considérables dans le diagnostic automatisé de lésions, notamment les lésions pigmentées. Une équipe allemande a déjà décrit l'effet de la présence de crayon à peau violet sur les photographies des bases de données d'apprentissage sur la performance des algorithmes d'intelligence artificielle. Monnier *et al.* [24] ont étudié l'impact de la présence de l'artefact halo noir sur la prédiction du diagnostic de mélanome par algorithme de *deep learning* sur des photos de dermoscopie. À partir de la base de données publique de l'International Skin Imaging Collaboration (ISIC), un premier set d'images de dermoscopie sans halo était utilisé et la sensibilité de l'algorithme d'intelligence artificielle sélectionné était mesurée sans halo et après ajout de halo de trois superficies différentes : la sensibilité variait de 73 % sans halo jusqu'à 27 % avec le halo le plus grand. Un deuxième set d'images était utilisé avec halo originel et la sensibilité de l'algorithme était mesurée avec halo et après suppression de celui-ci par traitement de l'image : la sensibilité passait de 67 % avec halo à 90 % sans halo. De plus, une technique de *heat map* montrait que la partie de l'image sur laquelle se concentre l'algorithme pour classer la lésion est plus le halo (lorsqu'il est présent) que la lésion elle-même.

Cette étude montre donc l'importance de certains artefacts sur les performances des algorithmes d'intelligence artificielle et la nécessité de traitement des bases de données pour supprimer ces artefacts.

Mélanome

Antibiothérapie et immunothérapie

(CO 062 best of CO1)

Plusieurs études récentes semblent montrer une diminution de l'efficacité de l'immunothérapie dans le traitement du mélanome de stade IV quand elle est précédée par une antibiothérapie. L'hypothèse avancée est celle d'une modification du microbiome intestinal par l'antibiothérapie. Ainsi, une méta-analyse de 2020 montre une diminution de l'efficacité de l'immunothérapie lorsqu'un antibiotique est introduit dans les 42 jours avant le début du traitement. Cependant, il pourrait y avoir un biais d'indication expliquant cette moindre efficacité, les patients ayant besoin d'une antibiothérapie présentant souvent une forme plus sévère de la maladie, avec un moins bon pronostic. Poizeau *et al.* [25] ont donc mené une analyse sur les données de l'assurance-maladie (système national des données de santé). L'analyse a identifié 2 605 patients traités par anti-PD1 (pour *programmed death protein 1*) en première ligne pour un mélanome métastatique entre 2015 et 2017, parmi lesquels 749 (30 %) avaient reçu un antibiotique dans les trois mois précédant l'immunothérapie. Aucune différence de durée de traitement ni de survie n'est observée pour les patients ayant eu une antibiothérapie dans les trois mois avant traitement, ce résultat valait également pour les antibiothérapies dans le mois avant anti-PD1 et pour les antibiotiques à large spectre. Cette absence de différence de

Tableau 4. Comparaison de fréquence des critères sémiologiques en dermatoscopie magnifiée et en microscopie confocale

Fréquence des critères de dermatoscopie x 400 et de microscopie confocale										
	CBC		Condylome		Mélanose		Mélanome		Nævus	
	MCIV	D400	MCIV	D400	MCIV	D400	MCIV	D400	MCIV	D400
	n (%)									
Anneaux ± étirés	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2 (100)	180 (98)	180 (98)	2 (100)	1 (50)	8 (42)	9 (47)
Amas de c. rondes dermiques	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (68)	8 (42)
C. dendritiques JDE	1 (100)	1 (100)	2 (100)	2 (100)	40 (22)	33 (18)	2 (100)	0 (0)	3 (16)	1 (5)
C. dodues dermiques	1 (100)	1 (100)	1 (50)	1 (50)	15 (9)	16 (9)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (5)
C. rondes isolées	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
C. fusiformes dermiques	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (5)

MCIV : microscopie confocale *in vivo*, D400 : dermatoscopie x400, CBC : carcinome basocellulaire, n : nombre, c : cellules, JDE : jonction dermo-épidermique

Tableau 5. Concordance intra-évaluateur pour chaque critère sémiologique entre microscopie confocale et dermatoscopie magnifiée

Concordance intra-évaluateur pour chaque critère de MCIV et de dermatoscopie x400				
	Évaluateur 1	Évaluateur 2	Évaluateur 3	
Anneaux D400	Anneaux MCIV Kappa 0.64	Anneaux MCIV Kappa 0.53	Anneaux MCIV Kappa 0.49	→ Modérée à forte
C. rondes en amas D400	C. rondes en amas MCIV Kappa 0.65	C. rondes en amas MCIV Kappa 0.75	C. rondes en amas MCIV Kappa 0.55	→ Modérée à forte
C. dendritiques D400	C. dendritiques MCIV Kappa 0.63	C. dendritiques MCIV Kappa 0.78	C. dendritiques MCIV Kappa 0.76	→ Forte
C. dodues D400	C. dodues MCIV Kappa 0.73	C. dodues MCIV Kappa 0.62	C. dodues MCIV Kappa 0.63	→ Forte
C. rondes isolées D400	C. rondes isolées MCIV Kappa 1	C. rondes isolées MCIV Kappa 1	C. rondes isolées MCIV Kappa 1	→ Parfaite
C. fusiformes D400	C. fusiformes MCIV Kappa 1	C. fusiformes MCIV Kappa 1	C. fusiformes MCIV Kappa 1	→ Parfaite

MCIV : microscopie confocale *in vivo*, D400 : dermatoscopie x400, c : cellules

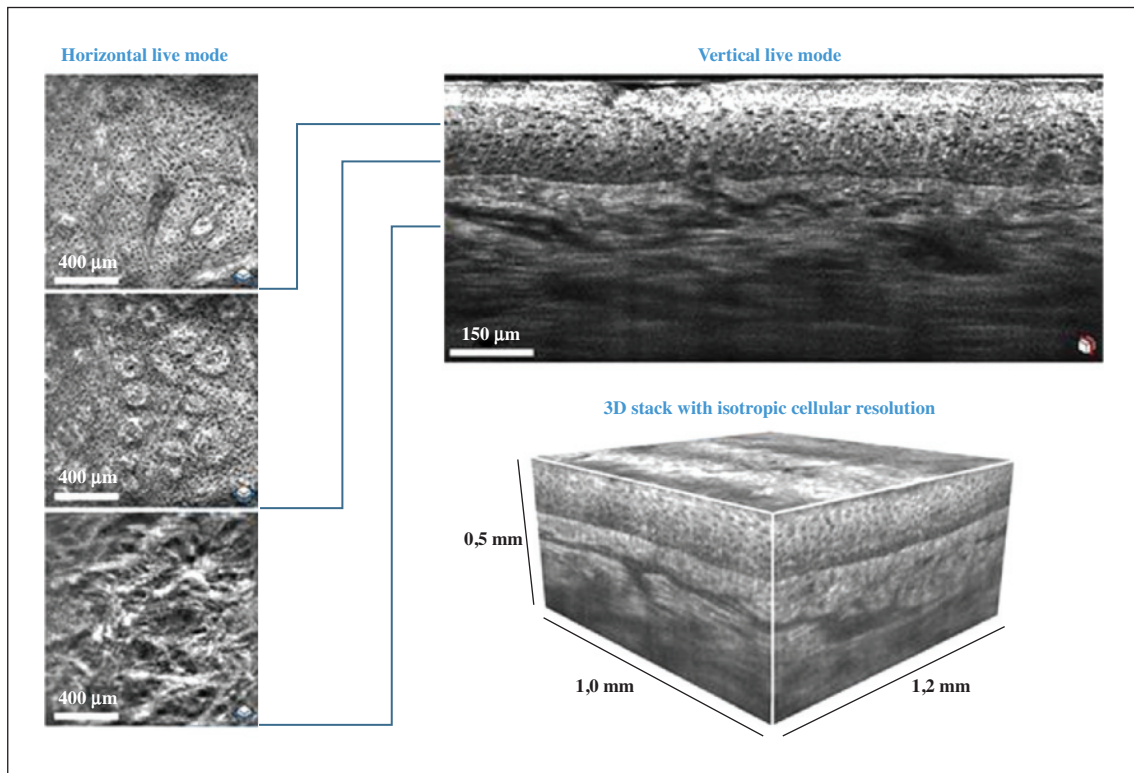


Figure 4. Exemple d'image LC-OCT et reconstruction 3D.

survie et de durée de traitement était notée chez les 1 527 patients traités par thérapie ciblée sur la même période. Cette étude, menée sur un effectif de patients supérieur aux données antérieures de la littérature sur le sujet, semble montrer un biais d'indication et remet donc en cause le rôle potentiellement délétère des antibiotiques suggéré précédemment.

Immunothérapie et dacarbazine (CO 061)

La dacarbazine a longtemps été le traitement de première ligne des mélanomes métastatiques avec une efficacité de l'ordre de 10 à 15 % de réponse, une survie sans progression de 2,8 mois et une survie globale de 9,1 mois. Cet agent alkylant est désormais utilisé en cas d'échec des thérapies ciblées et des immunothérapies. Quelques études sur de petits effectifs sont venues corroborer l'impression clinique d'une meilleure réponse à la dacarbazine des patients préalablement traités par immunothérapie. Bouchereau *et al.* [26] ont rapporté une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, menée sur 72 patients traités par dacarbazine, parmi lesquels 17 avaient préalablement reçu une immunothérapie. La survie sans progression était de 2,0 mois pour le groupe sans immunothérapie préalable et de 4,3 mois pour le groupe préalablement traité par immunothérapie ($p = 0,03$) ; le taux de réponse objective était également supérieur pour la dacarbazine après immunothérapie (35,3 *versus* 12,7 %, $p = 0,0007$) (figure 5) Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la survie globale et la tolérance.

Cette étude semble renforcer l'hypothèse d'une meilleure efficacité de la dacarbazine dans le mélanome métastatique après immunothérapie. Il s'agit toutefois d'un effectif petit, avec un biais de sélection lié à une cinétique d'évolution

du mélanome probablement plus lente chez les patients survivant suffisamment longtemps pour recevoir de la dacarbazine après échec de l'immunothérapie.

L'hélioderme, un biomarqueur clinique de réponse aux anti-PD1 ? (CO 063)

La charge mutationnelle du mélanome a récemment été identifiée comme un biomarqueur prédictif de la réponse au traitement par anti-PD. Cependant, l'évaluation de la charge mutationnelle n'est pas disponible en pratique courante. L'hélioderme étant le résultat de l'exposition répétée et cumulative aux ultraviolets, elle pourrait être un reflet de la charge mutationnelle du mélanome et donc un biomarqueur

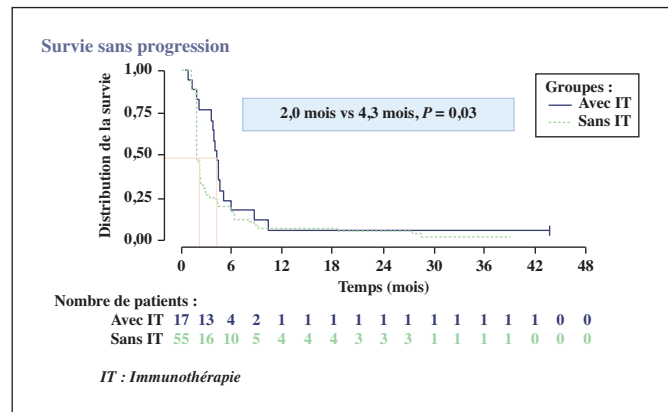


Figure 5. Survie sans progression sous dacarbazine avec et sans traitement préalable par immunothérapie.

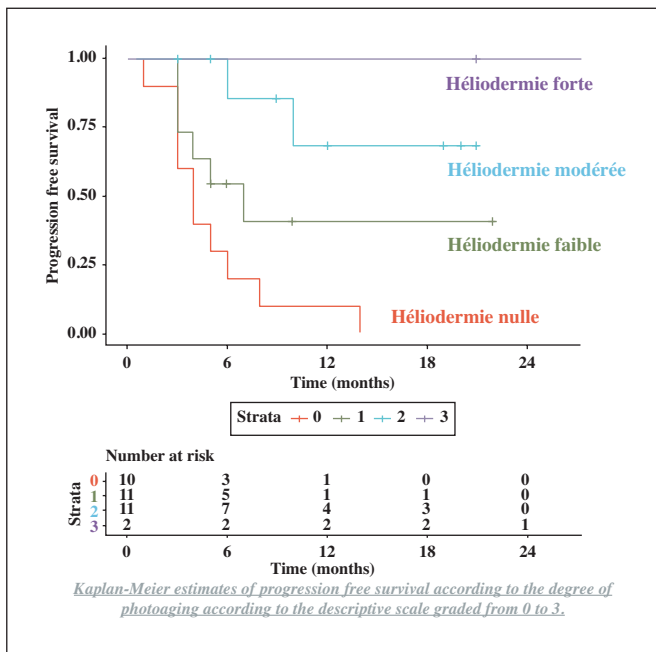


Figure 6. Survie sans progression sous anti-PD en fonction de l'héliodermie.

clinique facilement accessible. Russo *et al.* [27] ont étudié la survie sans progression, la survie globale et le taux de réponse objective chez 34 patients atteints de mélanome métastatique en fonction de l'intensité de l'héliodermie autour de la cicatrice du mélanome primitif. L'intensité de l'héliodermie était évaluée par cinq examinateurs sur photographie de la cicatrice de mélanome avec une échelle descriptive et une échelle photographique analogique, avec une gradation de 0 à 3 de l'héliodermie, 3 correspondant à une héliodermie forte. La médiane de survie sans progression était de huit mois : quatre mois pour les patients de grade 0 d'héliodermie, sept mois pour ceux de grade 1 et non atteinte pour ceux de grades 2 et 3 (figure 6). La médiane de survie globale n'était pas atteinte. Les taux de réponse objective étaient de 77 % pour les patients avec une héliodermie de grade supérieur ou égal à 2 et de 24 % avec une héliodermie de grade inférieur à 2 pour l'échelle descriptive – contre 61 et 25 % pour l'échelle descriptive. La présence d'une héliodermie autour de la cicatrice du mélanome primitif pourrait donc être un marqueur pronostique de la réponse au traitement par anti-PD1 par sa corrélation avec la charge mutationnelle. Elle a l'avantage d'être facilement évaluable cliniquement.

Imiquimod et mélanome de Dubreuilh *in situ* (CO 055)

L'imiquimod est utilisé de façon courante dans le traitement des kératoses actiniques et des carcinomes basocellulaires. Plusieurs études ont montré son efficacité probable sur l'induction d'une régression du mélanome de Dubreuilh *in situ*. Ce type de mélanome, bien que peu agressif, pose le problème d'une exérèse chirurgicale indiquée en traitement de première ligne avec des séquelles parfois importantes, les lésions étant fréquemment de grande taille.

Khammari *et al.* [28] ont réalisé une étude prospective, randomisée, ouverte, multicentrique, de phase III pour évaluer l'efficacité en néoadjuvant de l'imiquimod avant exérèse

chirurgicale dans les mélanomes de Dubreuilh *in situ*. Les patients inclus avaient un mélanome de Dubreuilh *in situ* confirmé histologiquement et mesurant entre 1 et 20 cm². L'objectif principal était la réduction de taille de l'excision avec des marges saines de 5 mm. Deux cent soixante-treize (273) patients ont été inclus ; le traitement néoadjuvant consistait en une application par jour, cinq jours sur sept, pendant quatre semaines, d'imiquimod ou de placebo. La chirurgie était réalisée quatre semaines après la dernière application. L'analyse en intention de traiter modifiée sur 122 patients dans le bras imiquimod et 116 patients dans le bras placebo ne montrait pas de différence entre les deux groupes sur les marges saines. La taille de la lésion passait de 4,2 ± 4,6 cm² à 2,3 ± 3,3 cm² dans le bras imiquimod, contre 4,0 ± 3,5 cm² à 4,0 ± 3,3 cm² dans le bras placebo (p = 0,0001).

L'imiquimod pourrait donc permettre, dans le mélanome de Dubreuilh, en situation néoadjuvante, de réduire la lésion afin de diminuer les séquelles esthétiques et fonctionnelles de la chirurgie sans augmenter le risque d'exérèse intralésionnelle.

Où en est-on pour les traitements adjuvants dans le mélanome ?

Le Pr Lebbé [29] est revenu, lors des *hot topics*, sur les avancées et les autorisations de mise sur le marché (AMM) récentes en matière de traitements adjuvants du mélanome avec un récapitulatif par stades des différents traitements possibles.

Le processus métastatique dans le mélanome débute très précocement : dès que le primitif a un Breslow ≥ 0,5 mm, des cellules dormantes existent et migrent à distance, où elles peuvent rester en sommeil jusqu'à plusieurs décennies, voire toute la vie. Les mécanismes de contrôle de ces cellules dormantes et des micrométastases diffèrent de ceux impliqués dans le contrôle des macrométastases et on ne connaît pas l'efficacité potentielle des immunothérapies et des thérapies ciblées sur ces cellules.

Pour les mélanomes fins (< 1 mm de Breslow), il n'existe pas, actuellement, de traitement adjuvant recommandé, et la réalisation du ganglion sentinelle peut se discuter au-delà de 0,8 mm de Breslow, notamment en cas d'ulcération associée. Ces mélanomes, malgré leur pronostic favorable, sont, de par leur fréquence, responsables de 23 % des décès dus au mélanome.

Pour les mélanomes de stade II avec ganglion sentinelle négatif, le seul traitement ayant une AMM actuellement est l'IFN. Son efficacité est modeste mais significative sur la survie globale pour les mélanomes ulcérés. Certains mélanomes de stade II ont pourtant un pronostic aussi sombre, voire plus, que des mélanomes de stade III A ou B. Des protocoles d'évaluation pour les anti-PD-1 et les thérapies ciblées pour les stades II B et C sont donc en cours. Il est également nécessaire de trouver des biomarqueurs plus pertinents et d'exploration moins invasive que le ganglion sentinelle.

Pour les mélanomes de stades III, *i.e.* avec atteinte ganglionnaire micro- ou macrométastatique, nous disposons maintenant des résultats des trois grandes études de phase III : COMBIAD, Checkmate 230 et Keynote054 (figure 7). Les types de toxicités observés étaient les mêmes que pour les stades métastatiques à distance. Le traitement devait être prescrit à dose diminuée pour 38 % des patients sous

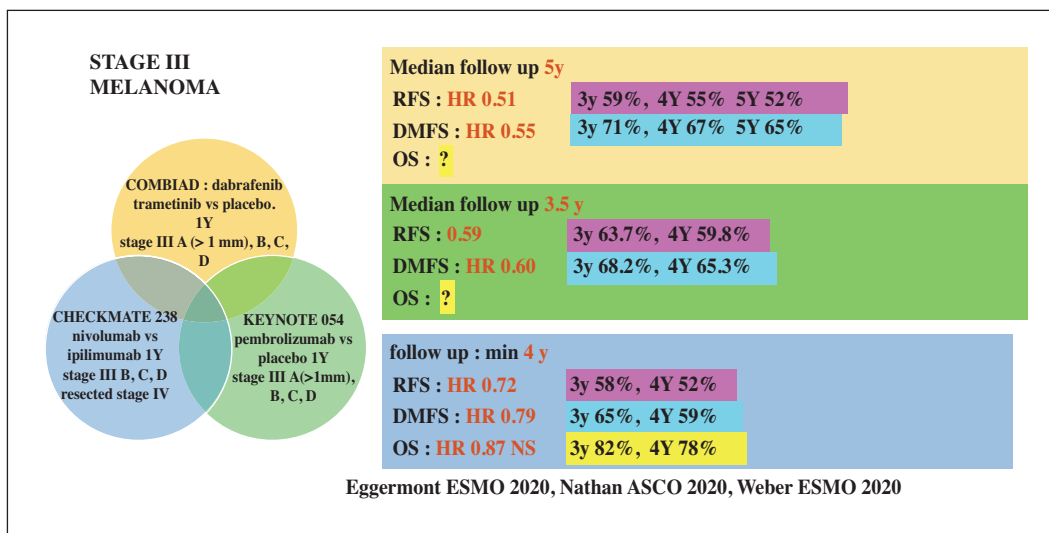


Figure 7. Survie sans progression (RFS), Survie sans métastases à distance (DMSF), Survie globale (OS) dans les 3 essais thérapeutiques en adjuvant dans le mélanome.

thérapie ciblée et arrêté chez 26 % de ces patients. Le traitement a dû être arrêté chez 3,5 % des patients sous immunothérapie. En revanche, aucun effet secondaire léthal n’était survenu sous thérapie ciblée – contrairement aux immunothérapies (0,2 % de décès lié au traitement), qui induisent également des effets secondaires non réversibles, notamment endocriniens. Il est important de noter que les courbes de survie de ces études ne se rejoignent pas au cours du temps, contrairement à ce qui était craint initialement, aussi bien pour la thérapie ciblée que pour les immunothérapies. Ces études ont abouti à l’obtention très rapide d’AMM pour le traitement adjuvant pendant un an pour le dabrafenib-tramétinib, le nivolumab et le pembrolizumab. L’avenir pour les mélanomes de stade III macroscopique seront probablement les traitements néoadjuvants, notamment par immunothérapie, qui sont encore en cours d’essai mais dont les résultats préliminaires sont très prometteurs. Il est nécessaire de trouver des arguments pour guider le choix du traitement, entre thérapie ciblée et immunothérapie, chez les patients BRAF mutés, et évaluer les toxicités dans certains sous-groupes comme les personnes âgées. Malgré ces avancées sur les traitements adjuvants, 50 % des patients concernés récidiveront, il est donc important de bien évaluer l’efficacité des lignes de traitement à proposer lors de la récurrence.

Carcinomes

Pembrolizumab et maladie de Kaposi classique ou endémique (CO 036 best of CO2)

La maladie de Kaposi classique ou endémique est une pathologie rare pour laquelle les traitements usuels sont l’IFN pégylé et la chimiothérapie avec des réponses rarement prolongées et une mauvaise tolérance. Delyon *et al.* [30] ont réalisé une étude de phase II multicentrique évaluant l’efficacité et la tolérance du pembrolizumab à la dose de 200 mg/3 semaines pendant six mois ou jusqu’à survenue d’une toxicité inacceptable chez des patients avec une maladie de Kaposi classique ou endémique.

Dix-sept (17) patients étaient inclus dans trois centres, entre juillet 2018 et décembre 2019, d’âge médian 62 ans, huit avec une forme classique et neuf avec une forme endémique.

Le suivi médian était de 13 mois. Le taux de réponse objective (réponse complète + réponse partielle) était de 71 % (12 % de réponse complète et 59 % de réponse partielle). Soixante et onze pour cent (71 %) des patients avaient présenté un effet indésirable, tous de grade 1 ou 2, un seul de grade 3 (décompensation cardiaque) ; il y a eu deux arrêts prématurés de traitement pour toxicité.

Si le profil d’efficacité et de tolérance est confirmé par de plus grandes études, le pembrolizumab pourrait devenir un des standards de traitement de la maladie de Kaposi classique ou endémique qui reste à l’heure actuelle une pathologie difficile à traiter.

Marges chirurgicales dans le carcinome de Merkel (CO 107)

Le carcinome de Merkel est une tumeur rare avec un potentiel d’agressivité locale, régionale et à distance. Le traitement de première intention au stade localisé est l’exérèse chirurgicale avec des marges de 1 à 2 cm, mais certaines équipes préconisent des marges plus étroites. Jaouen *et al.* [31] ont étudié de façon rétrospective l’impact de marges étroites sur la survie sans récurrence et la survie globale de patients traités pour un carcinome de Merkel stade I à III. Trente-sept patients avaient eu une exérèse avec des marges entre 0,5 et 1 cm et 72 avec des marges supérieures à 1 cm. Il n’y avait pas de différence de survie globale ni de survie sans récurrence entre les deux groupes (*figures 8, 9*). En revanche, en analyse multivariée, des marges non saines (le plus souvent en profondeur) étaient associées au décès spécifique et au risque de récurrence.

Cette étude montre l’importance des marges saines, sans établir de différence entre marges étroites ou plus larges. Ces résultats pourraient faire rediscuter à l’avenir les recommandations d’exérèse large, impliquant des chirurgies délabrantes chez des sujets souvent âgés.

Résultats préliminaires d’AcSé-Nivo (CO 100 et CO 101 carcinomes 2)

AcSé-Nivo est une étude de phase II, prospective, multicentrique menée sur le traitement par nivolumab pour

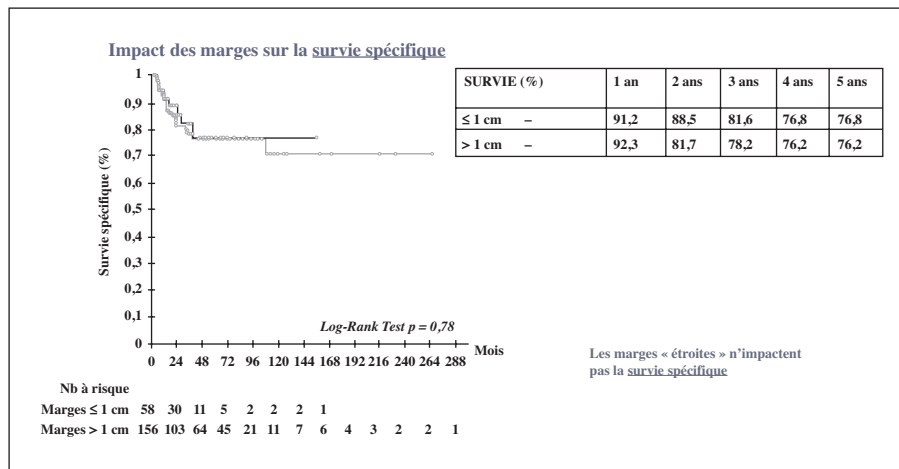


Figure 8. Impact des marges d'exérèse de carcinome de Merkel sur la survie spécifique.

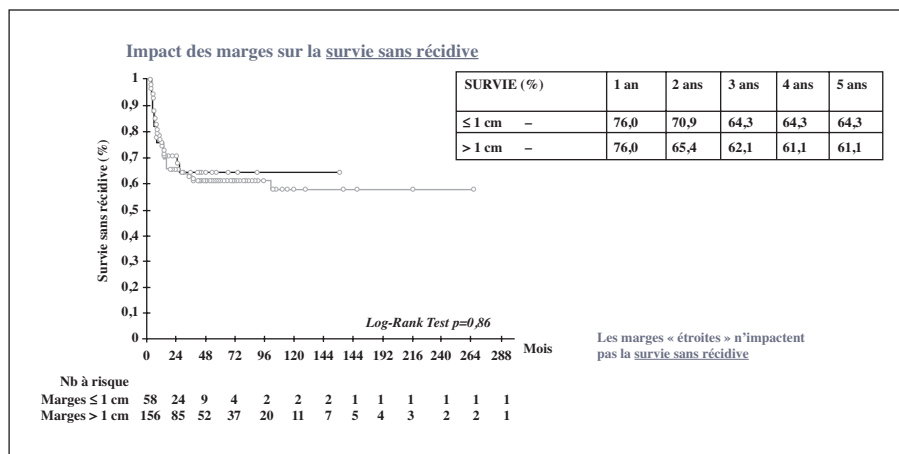


Figure 9. Impact des marges d'exérèse de carcinome de Merkel sur la survie globale.

des cancers rares résistants aux thérapies standard sans autre option validée. L'étude concerne deux types de cancers cutanés : les carcinomes trichoblastiques et les CBC avancés. Toulemonde *et al.* [32] ont rapporté les résultats préliminaires concernant les carcinomes trichoblastiques et Veron *et al.* [33] ceux concernant les CBC.

L'objectif principal de l'étude était l'efficacité et la tolérance à 12 semaines du nivolumab. Les patients étaient traités par nivolumab à la dose de 240 mg tous les 15 jours. Dix patients étaient inclus dans le groupe carcinomes trichoblastiques, neuf avaient été analysés en intention de traiter. L'évaluation montrait trois patients en progression, un en réponse partielle et cinq stables. Deux patients étaient décédés avant l'évaluation à 12 semaines, ils ont été considérés en progression.

Vingt-neuf (29) patients ayant échappé au traitement par inhibiteur de la voie *sonic hedgehog* ont été inclus dans le groupe CBC avancés. L'évaluation montrait un patient en réponse complète, 10 en progression, quatre en réponse partielle et 12 stables. Deux patients avaient eu une interruption de traitement avant l'évaluation à 12 semaines, un pour progression et un sur décision de l'investigateur.

Près de 64 % des patients avaient donc un contrôle de la maladie, avec toutefois peu de réponses partielles ou complètes. Le profil de tolérance était le même que celui observé habituellement avec le nivolumab pour les deux cohortes de patients. Ces résultats sont prometteurs mais devront être confirmés sur de plus grandes cohortes de patients.

Lymphomes

Les lymphomes cutanés T représentent toujours un défi thérapeutique, avec la nécessité d'identifier des nouvelles cibles potentielles. Cette année, Amatore *et al.* [34] ont rapporté une étude sur l'*inducible co-stimulator* (ICOS), un récepteur de costimulation lymphocytaire T. Les analyses sur tissu cutané et ganglionnaire de 52 patients atteints de mycosis fungoïde (MF), mycosis fungoïde transformé (MFT) et lymphome de Sézary (LS) ont montré une forte expression d'ICOS par les lymphocytes T (LT) et ce uniquement par le LT tumoraux. Un anticorps anti-ICOS couplé à la monométhyl-auristatine (MMAE) ou au pyrolobenzodiazepine (PBD) diminue *in vitro* la viabilité cellulaire des

LT tumoraux. Enfin, chez un modèle murin, la xénogreffe de lignées cellulaires tumorale T et de cellules tumorales de patients Sézary confirme l'efficacité de l'anticorps couplé avec une diminution des cellules tumorales sanguines et médullaires sans toxicité décrite.

L'ICOS pourrait donc être une cible prometteuse dans le traitement des lymphomes T cutanés, cette étude étant un préalable à un essai thérapeutique.

Dermatoses bulleuses

Pemphigoïdes bulleuses associées aux anti-PD1/PD-L1 (CO 118 dermatoses bulleuses 2)

Des cas de pemphigoïde bulleuse (PB) apparues sous anti-PD1 ou anti-PDL1 ont été rapportés dans la littérature au cours des dernières années. Afin de mieux caractériser ces formes de PB associées aux immunothérapies, Juzot *et al.* [35] ont réalisé une étude rétrospective multicentrique. Un questionnaire était envoyé aux groupes « bulles et cancérologie cutanée » de la Société française de dermatologie afin de recueillir les cas de PB survenus pendant un traitement par immunothérapie ou dans les 12 mois après son arrêt. L'objectif principal était la description des caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques des PB. L'objectif secondaire était la description des traitements utilisés et l'impact de la PB sur le traitement par immunothérapie.

Quatre-vingt-cinq (85) cas ont été recueillis, dans 34 centres, avec un âge médian des patients de 74 ans ; 93 % des patients étaient traités par anti-PD1, 2 % par anti-PDL1 et 5 % par double immunothérapie avec l'anti-CTLA4 pour divers cancers – dont 52 % de mélanomes.

Concernant les caractéristiques cliniques des PB, les plaques urticariens étaient notés chez 78 % des patients et le prurit chez 90 % ; 49 % des patients avaient moins de 10 nouvelles bulles par jour. Des atypies étaient observées, avec une prédominance acrale pour 22 % des patients, céphalique chez 9 % et une atteinte muqueuse dans 38 % des cas. L'histologie montrait un aspect de bulle sous-épidermique dans 81 % des cas, un infiltrat à éosinophiles dans 82 % et une spongiose à éosinophiles chez 33 %. L'immunofluorescence directe était positive pour les IgG dans 79 % des cas et pour le C3 dans 80 %. Sur le plan biologique, l'Elisa (pour *enzyme-linked immunoassay*) était positive pour les anti-BP180 chez 61 % des patients et chez 13 % pour les anti-BP230.

Les traitements utilisés en première ligne pour les patients ayant présenté une PB étaient :

- dermocorticoïdes seuls : 84 %,
- corticothérapie par voie générale et dermocorticoïdes : 8 %,
- corticothérapie par voie générale : 5 %,
- dermocorticoïdes et doxycycline : 2 %,
- abstention thérapeutique : 1 %.

Cinquante et un pour cent (51 %) des patients avaient besoin d'une deuxième ligne thérapeutique et 16 % d'une troisième.

Cet effet secondaire rare des immunothérapies par anti-PD1/PDL1 est donc mieux caractérisé, avec une forme touchant des patients plus jeunes et une atteinte muqueuse fréquente. L'immunothérapie a pu être poursuivie dans 53 % des cas. La survenue d'une PB pourrait être un

marqueur de bon pronostic : seuls 16 % des patients atteints présentaient une progression de la maladie.

Mortalité et pemphigoïde bulleuse (CO 120 dermatoses bulleuses 2)

La PB est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes. Sa survenue préférentielle chez des patients âgés avec souvent des comorbidités associées en fait une pathologie de pronostic parfois sombre, en lien à la fois avec les complications de la maladie elle-même et avec les effets secondaires des traitements utilisés. La mortalité à un an en Europe varie de 0 à 40 % selon les études ; elle semble moindre aux États-Unis (12 à 23 %).

Tedbird *et al.* [36] ont étudié, à partir de données individuelles et agrégées, le SMR à un an et l'ont comparé entre continents. Ils ont également étudié le SMR à deux, à trois et à cinq ans. L'analyse a porté sur 56 études, 40 sur des données agrégées et 16 sur des données individuelles.

Le SMR à un an au niveau mondial était de 2,93 (95%CI = 2,59-3,28) sans différence significative entre les différents continents. La *figure 10* montre que le surplus de mortalité concerne également les patients les plus jeunes. La mortalité à deux, à trois et à cinq ans restait plus élevée que dans la population générale, mais de façon décroissante au cours du temps, avec une mortalité largement prépondérante la première année (*figure 11*).

Cette étude confirme donc, sur un large effectif (12 340 patients), une mortalité trois fois plus élevée que dans la population générale pour les patients atteints de PB, avec un risque plus élevé au cours de la première année et sans disparité entre continents. Ces données sont à prendre en considération pour le traitement et le suivi de ces patients avec une vigilance sur les effets secondaires des traitements.

Traitement par rituximab dans les maladies à immunoglobuline A linéaires (CO 005 dermatoses bulleuses 1)

Font *et al.* ont rapporté les résultats d'une étude menée par le groupe « bulles » de la Société française de dermatologie sur le traitement des maladies à IgA linéaires par rituximab. Les maladies à IgA linéaires sont définies par la présence en immunofluorescence directe d'un dépôt prédominant d'IgA le long de la membrane basale. Elles regroupent la dermatose à IgA linéaire (DIGaL) classique, la PB à IgA et les mucous membran pemphigoid (epidermolysis bullosa acquisita [EBA] à IgA et pemphigoïde cicatricielle à IgA). Le traitement de première intention de ces maladies est la dapson. Le traitement des formes sévères ou réfractaires à la dapson est mal codifié.

Le groupe « bulles » [37] a donc mené une étude rétrospective ayant comme objectif principal le nombre de patients en rémission clinique (RC) à six mois de l'initiation du rituximab. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le maintien de la réponse thérapeutique, le profil des patients répondeurs et la tolérance du traitement. Vingt-huit (28) patients étaient inclus dans neuf centres avec un âge médian de 60 ans (11 DIGaL, 11 PB et six EBA). À six mois, 16 patients étaient en RC (57 %) dont quatre en rémission complète et 12 en rémission partielle. L'étude ne montrait pas de caractéristiques spécifiques aux patients répondeurs. Six patients avaient présenté une rechute à M12 et M18 et cinq n'avaient

SMR à 1 an en fonction de l'âge (uniquement à partir des données individuelles, n = 16)

Age group (years)	No. of Patients	Expected 1-year death rate n (%)	Observed 1-year death rate n (%)	SMR (random effects) estimate (95% CI)
< 60	210	0,9 (0,42%)	15 (7,14%)	25,4 (15,2-38,1)
60-69	297	5,1 (1,7%)	40 (13,47%)	8,9 (6,1-12,1)
70-79	631	24,8 (3,94%)	121 (19,18%)	4,6 (3,2-6,1)
80-89	758	72,5 (9,57%)	224 (29,55%)	3,1 (2,4-3,9)
> 90	226	45,7 (20,23%)	88 (38,94%)	1,9 (1,4-2,4)

Figure 10. Surplus de mortalité à un an en fonction de l'âge pour les patients atteints de pemphigoïde bulleuse.

Taux de mortalité à 2,3 et 5 ans (inclusion des articles avec suivi exhaustif ET n ≥ 200)

Study Author, Year	No. of patients	1-year death rate	Death rate between 1 and 2 years*	Death rate between 2 and 3 years*	Annualized death rate between 3 and 5 years*
Cai <i>et al</i> , 2014	359	27%	16%	12%	N/A
Kalinska-Bienias <i>et al</i> , 2017	205	22%	12%	12%	N/A
Kibsgaard <i>et al</i> , 2017	3281	27%	13%	16%	15%
Kridin <i>et al</i> , 2018	287	27%	15%	13%	10%
Persson <i>et al</i> , 2020	2658	20%	13%	9%	10%

Figure 11. Taux de mortalité à 2, à 3 et à 5 ans pour les patients atteints de pemphigoïde bulleuse.

présenté aucune rechute au cours des trois ans de suivi. Concernant la tolérance, 10 effets indésirables étaient rapportés dont un grave avec passage en réanimation ; on ne notait aucun décès.

Le rituximab pourrait donc être une option thérapeutique pour les formes sévères ou réfractaires au traitement de première ligne des maladies à IgA linéaires avec un profil de tolérance acceptable et une efficacité prolongée chez plus de la moitié des patients. ■

Liens d'intérêt. Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

¹ Service de dermatologie, CHU Brest, Brest, France
² Laboratoire interactions épithéliums neurones, EA 4685, Brest, France
 <Helene.AUBERT@chu-nantes.fr>

Hélène AUBERT^{1,2}
Cécile FRENARD¹

1. Welfringer-Morin A, Barroil M, Fraïtag S, *et al*. Le mycosis fongoïde de l'enfant : caractéristique cliniques, histologiques et évolutives. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A99-100.
2. Leterre O, Boccara O, Prey S, Leaute-Labreze C. Hémangiomes infantiles segmentaires de la face (HISF) et propranolol : évaluation à l'âge de 6 ans. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A100.
3. Boccara O, Mazereeuw J, Martin L, *et al*. Malformations capillaires multiples : intérêt du dépistage systématique des malformations artério-veineuses du système nerveux central. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A101.

4. Godeau M, Shourick J, Dreyfus I, *et al*. Élaboration et validation d'un questionnaire de qualité de vie spécifique pour les enfants âgés de 11 à 15 ans atteints de malformations vasculaires à flux lent. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A102.
5. Villani AP, Amatore F, Tauber M, *et al*. Impact des recommandations françaises sur les habitudes de prescription des traitements systémiques pour le psoriasis modéré à sévère. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A94-5.
6. Marcant P, Balayé P, Merhi R, *et al*. Hyperéosinophilie associée au traitement par dupilumab dans la dermatite atopique modérée à sévère : étude rétrospective multicentrique du GREAT. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A98-9.
7. Bataille P, Layese R, Amiot A, Claudepierre P, Sbidian E. Incidence des réactions paradoxales chez les patients débutant un biomédicament : étude de cohorte de 9 303 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A96.
8. Lemieux A, Maho-Vaillant M, Hébert V, *et al*. Caractérisation des auto-anticorps non spécifique de la desmoglénine chez les patients atteints de pemphigus. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A75-6.
9. Zuelgaray E, Chevret S, Jachiet M, *et al*. L'atteinte du tronc et la peau d'orange sont des facteurs de mauvais pronostic dans la fasciite à éosinophiles : une étude de cohorte multicentrique rétrospective de 119 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A109.
10. Guelimi R, Salle R, Dousset L, *et al*. Manifestations cutanées au cours l'épidémie de COVID-19 : Étude Covid-Skin de la Société Française de Dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A135.
11. Le Cleach L, Dousset L, Assier H, *et al*. La majorité des engelures observées durant l'épidémie de COVID-19 ne semblent pas dues à l'infection par le SRAS-Cov-2. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A125-6.

- 12.** Frumholtz L, Bouaziz J-D, Battistella M, *et al.* Activation endothéliale associée aux ANCA IgA au cours des lésions de lésions acrales pendant l'épidémie de Covid 19. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A110.
- 13.** Hubiche T, Phan A, Leducq S, *et al.* Acrosyndromes aigus pédiatriques au cours de l'épidémie de Covid-19 : étude des caractéristiques de la cellule familiale. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A126.
- 14.** Bataille P, Amiot A, Claudepierre P, *et al.* Infection à SARS-CoV-2 et biomédicaments : étude multicentrique française de 7 808 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A127-8.
- 15.** Aitmehti R, Arnaud L, Frances C, *et al.* Efficacité et tolérance à long terme du lénalidomide dans le traitement du lupus érythémateux cutané : étude rétrospective multicentrique de 40 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A148.
- 16.** Chasset F. Hydroxychloroquine et autres antipaludéens de synthèse en dermatologie : nouveautés. 2020.
- 17.** Lunati A, Ferkal S, Hemery F, *et al.* Revue des causes de décès au cours de la neurofibromatose de type 1 : suivi d'une cohorte de 1488 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A155-6.
- 18.** Soufir N, Benfodda M, Descamps V, *et al.* L'algorithme MELAPRED apparait comme un outil clef du dépistage ciblé du mélanome. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A177-8.
- 19.** Ravni E, David C, Lima S, Cinotti E, Perrot JL. Apport de la dermatoscopie magnifiée x 400 pour l'exploration *in vivo* de 207 tumeurs génitales pigmentées et comparaison avec la microscopie confocale. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A79-80.
- 20.** Monnier J, Perez J, Suppa M, *et al.* Line-field confocal optical coherence tomography (LC-OCT), une nouvelle technique d'imagerie cutanée non-invasive pour le diagnostic du mélanome : une série de 27 lésions mélanocytaires. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A80-1.
- 21.** Monnier J, Tognetti L, Miyamoto M, *et al.* Caractérisation *in vivo* de la peau saine par tomographie confocale à cohérence optique en ligne (LC-OCT) : une nouvelle technique d'imagerie cutanée non-invasive en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A207-8.
- 22.** Suppa M, Fontaine M, Dejonckheere G, *et al.* La tomographie confocale à cohérence optique en ligne du carcinome basocellulaire : première étude descriptive. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A208.
- 23.** Perrot J-L, Suppa M, Cinotti E, *et al.* La tomographie confocale à cohérence optique en ligne de la peau saine du visage : première étude descriptive. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A208-9.
- 24.** Monnier J, Foahom Gouabou AC, Gaudy-Marqueste C, Damoiseaux J-L, Grob J-J, Merad D. Impact d'un artefact fréquent sur la détection automatique du mélanome à partir d'images dermoscopiques : approche *deep learning* combinée à l'algorithme *Support Vector Machine*. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A82.
- 25.** Poizeau F, Balusson F, Kerbrat S, *et al.* Effet de l'antibiothérapie sur l'efficacité de l'immunothérapie dans le mélanome. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A108.
- 26.** Bouchereau S, Chaplain L, Fort M, *et al.* Impact de l'immunothérapie sur l'efficacité de la dacarbazine dans le mélanome métastatique. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A107-8.
- 27.** Russo D, Poizeau F, Dinulescu M, *et al.* L'héliodermie autour du mélanome primitif comme marqueur clinique prédictif de réponse aux anti-PD-1. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A108-9.
- 28.** Khammari A, Dinulescu M, Nguyen J-M, *et al.* L'efficacité de l'imiquimod dans la prise en charge du mélanome de Dubreuilh *in situ* (lentigo malin). *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A104-5.
- 29.** Lebbé C. Les traitements adjuvants dans le mélanome : où en sommes-nous ?
- 30.** Delyon J, Resche-Rigon M, Renaud M, *et al.* Essai de phase 2 multicentrique évaluant le pembrolizumab dans la maladie de Kaposi classique ou endémique. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A93.
- 31.** Jaouen FY, Kervarrec T, Caille A, *et al.* Des marges chirurgicales « étroites » n'ont pas d'impact sur le pronostic dans le carcinome de Merkel : étude rétrospective multicentrique. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A132-3.
- 32.** Toulemonde E, Marabelle A, Fléchon A, *et al.* AcSé Nivolumab : résultats préliminaires pour le carcinome trichoblastique. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A129.
- 33.** Veron M, Marabelle A, Grob J-J, *et al.* AcSé Nivolumab : résultats préliminaires pour le carcinome baso-cellulaire avancé. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A129-30.
- 34.** Amatore F, Ortonne N, Lopez M, *et al.* ICOS est fortement exprimé dans les lymphomes T cutanés épidermotropes et son ciblage permet l'inhibition des cellules tumorales. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(11): A17.
- 35.** Juzot C, Sibaud V, Amatore F, *et al.* Pemphigoïdes bulleuses associées aux anti-PD-1/PDL-1 : étude nationale de 85 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A138-9.
- 36.** Tedbirt B, Gillibert A, Massonnaud C, Joly P. Mortalité dans la pemphigoïde bulleuse : méta-analyse combinant données individuelles et agrégées. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A140.
- 37.** Font G, Staumont-Salle D, Oro S, *et al.* Efficacité du rituximab dans les maladies à IgA linéaire : une cohorte rétrospective. *Ann Dermatol Venereol* 2020; 147(12): A74.