

## ■ Questions flash – Thérapeutiques en dermatologie

### Quand arrêter les biothérapies dans le traitement du psoriasis ?

→ Z. REGUIAI

Service de Dermatologie,  
Polyclinique Courlancy, REIMS.  
ResoPso (<http://www.reso.resopso.fr>).

**A**u cours des 15 dernières années, l'émergence des biothérapies a fondamentalement modifié les stratégies de prise en charge du psoriasis modéré à sévère. Six biothérapies ont actuellement une AMM et un remboursement dans cette indication (infliximab, étanercept, adalimumab, ustékinumab, sécukinumab, ixékizumab) avec des données d'efficacité et de tolérance sur le long terme, pour les plus anciennes d'entre elles, plutôt rassurantes.

La durée de maintien de ces traitements est une question fréquemment posée par les patients et une source d'interrogations pour les médecins qui les prennent en charge. En pratique courante, la tentation d'arrêter ces biothérapies peut être motivée par le caractère non vital de ces traitements, les circonstances de la vie (infections, grossesses, chirurgie...), le coût ou la rémission clinique prolongée (motif d'arrêt pour 1/4 des patients du registre espagnol Biobadaderm).

Cependant, de nombreux arguments plaident pour le maintien sur le long terme des biothérapies une fois le blanchiment obtenu (conformément aux recommandations des principales sociétés savantes) :

>>> Le contrôle sur le long terme de l'inflammation chronique peut avoir un impact sur ses comorbidités et pathologies associées au psoriasis.

>>> À l'arrêt, les rechutes sont très fréquentes, avec une perte d'efficacité de la plupart des biothérapies lorsqu'elles sont reprises.

>>> Le contrôle de la maladie sur le long terme est nettement moins important dans les stratégies de traitement intermittent vs continu. Le risque d'apparition d'effets secondaires y est également plus important : réactions anaphylactoïdes, apparition d'une immunogénicité, rebond potentiel.

Une optimisation de la prise en charge en fonction de chaque patient semble donc plus adaptée sur le long terme. Si après l'exposé de ces différents éléments, la demande d'arrêt des biothérapies exprimée par le patient demeure, alors elle devra être réalisée, dans l'idéal, pour des patients totalement et très rapidement blanchis (PASI = 0), de manière prolongée (1 an ?) et avec des molécules faiblement immunogènes. Ces stratégies thérapeutiques sont susceptibles d'évoluer dans le futur avec l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques (anti-IL23p19 notamment).

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : orateur, investigateur et/ou conseils pour AbbVie, Celgène, MSD, Novartis, LEO Pharma, Janssen, Lilly et Pfizer.

### Actualités dans la prise en charge de la maladie de Verneuil

→ Z. REGUIAI

Service de Dermatologie,  
Polyclinique Courlancy, REIMS.  
ResoVerneuil (<http://www.resoverneuil.fr>).

**L**a maladie de Verneuil ou hidradénite suppurée (HS) est une maladie inflammatoire chronique affectant 1 % de la population (soit 500 000 patients en France). Elle débute le plus souvent à la puberté. Elle impacte de manière significative la qualité de vie des patients atteints du fait du caractère chronique et imprévisible des poussées, des lésions en elles-mêmes (prurit, suintement, odeur, topographie génitale, douleur), mais également de la stigmatisation quelle

entraîne. Un sondage réalisé à l'initiative du collectif Verneuil notait que 89 % des personnes sondées n'avaient jamais entendu parler de la maladie de Verneuil, 41 % étaient réticentes à serrer la main d'un patient ayant une HS, 65 % à dormir avec elle et plus de 2/3 à lui faire la bise ou à avoir des relations sexuelles avec elle.

Le diagnostic d'HS est simple et repose sur des arguments cliniques. Malheureusement, l'errance diagnostique reste majeure. Deux études menées par ResoVerneuil (R-ENS Verneuil et EpiVer [Épidémiologie Verneuil]) objectivaient un délai de 8 ans et 6 médecins différents vus avant que le diagnostic ne soit posé. Il n'y avait aucun impact de la sévérité de la maladie, de la catégorie socio-professionnelle du patient ou de son milieu de vie sur ce délai diagnostique.

L'HS est une maladie complexe faisant intervenir une prédisposition génétique, une réponse inappropriée aux surinfections bactériennes, une dysrégulation de la réponse inflammatoire et des facteurs environnementaux. Dans l'étude EpiVer, 30 % des patients étaient obèses (avec une différence par rapport à la population générale quelle que soit la tranche d'âge), 75 % des femmes et 84 % des hommes étaient fumeurs de tabac, 29 % des hommes et plus de 12 % des femmes étaient des consommateurs actifs de cannabis (vs 3,1 % de la population générale).

À l'instar d'autres maladies inflammatoires chroniques, l'HS est associée à des comorbidités articulaires, digestives et à un surrisque cardiovasculaire avec une augmentation significative du risque de syndrome métabolique et d'événements cardiovasculaires majeurs. Un dépistage de ces comorbidités est recommandé et a été standardisé récemment par nos confrères espagnols.

D'un point de vue thérapeutique, des recommandations de prise en charge et

## Questions flash – Thérapeutiques en dermatologie

un algorithme avaient été émis à l'EADV (*European Academy of Dermatology and Venereology*) en 2015. Sur le versant médical, l'adalimumab y était préconisé après l'échec d'une antibiothérapie associant la Dalacine et la Rifadine. Les données de vie réelle de l'usage de l'adalimumab pour le traitement de l'HS ont récemment été rapportées pour la cohorte espagnole ADAHS. 78 % des patients traités bénéficiaient d'une réduction d'au moins 50 % du nombre d'abcès et de nodules inflammatoires (score HISCR [*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*]). La différence par rapport aux études pivotales de l'adalimumab (48 % d'HISCR pour Pioneer I et 59 % pour Pioneer II) était liée à une prise en charge optimisée pour chaque patient (suivi échographique, antibiothérapie et chirurgie si nécessaire). Ces résultats confirment ainsi, une fois de plus, l'intérêt d'une prise en charge médico-chirurgicale de l'HS.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : orateur, investigateur et/ou conseils pour AbbVie.

### Réactions paradoxales sous biothérapie : une conduite à tenir mieux codifiée

→ V. DESCAMPS  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Bichat, PARIS.

Les réactions paradoxales sous biothérapie sont définies par des manifestations cliniques apparaissant sous un traitement biologique qui en est habituellement le traitement (soit un effet à l'opposé de celui qui est attendu). Le spectre de ces réactions est large. Celles-ci sont dominées par le psoriasis. Mais de nombreuses autres réactions paradoxales ont



**Fig. 1 :** Présentation typique d'un psoriasis pustuleux palmoplantaire paradoxal chez un patient traité par anti-TNF $\alpha$ .

été rapportées : hidradénite suppurée, entéropathie inflammatoire, uvéite, sarcroïdose, vascularite, vitiligo, pelade...

Les réactions paradoxales les plus décrites et les mieux étudiées sont les éruptions psoriasiformes. La présentation la plus fréquente est la pustulose palmoplantaire (*fig. 1*). D'autres formes de psoriasis sont décrites : apparition ou aggravation d'un psoriasis vulgaire (en particulier à présentation de psoriasis inversé des plis), apparition ou aggravation d'un rhumatisme psoriasique, alopecie inflammatoire neutrophilique.

Les psoriasis paradoxaux sont principalement associés aux anti-TNF $\alpha$ . Ces réactions paradoxales sont peu fréquentes : l'incidence est de 1 à 2,6/1 000 patients-années. Leur délai de survenue après l'institution du traitement est très variable. Elles sont rapportées avec tous les anti-TNF $\alpha$ . Elles sont observées dans toutes les indications des anti-TNF $\alpha$  : gastroentérologiques, rhumatologiques et dermatologiques (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, etc.). Elles sont également possibles avec les autres

biothérapies. Ainsi, des atteintes articulaires ont été rapportées sous anti-IL12/IL23 et anti-IL17.

Leur physiopathologie fait intervenir une induction de la voie interféron de type 1. Le blocage du TNF $\alpha$  pourrait favoriser cette augmentation de la production d'interféron. L'interféron  $\alpha$  est connu depuis de nombreuses années comme possible inducteur de psoriasis. Cela avait été fréquemment observé chez les patients traités pour une hépatite chronique C ou dans d'autres indications des traitements par interféron  $\alpha$ . Au sein des lésions de psoriasis paradoxal, l'augmentation de la production de la protéine MxA témoigne de cette augmentation de production de l'interféron. Cette protéine (*Myxovirus resistance protein*) est en effet normalement produite, comme son nom l'indique, en cas d'infection virale à Myxovirus et témoigne de la production d'interféron de type 1 (en particulier les interférons  $\alpha$  et  $\beta$ ) par les cellules dendritiques plasmacytoïdes [1]. Une stimulation de la voie IL23/IL17 est possible.

La prise en charge de ces réactions paradoxales est aujourd'hui mieux codifiée. Elle dépend de l'importance des manifestations cliniques et de la nécessité de poursuivre les anti-TNF $\alpha$  (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde...).

La poursuite de l'anti-TNF et la mise en place d'un traitement spécifique du psoriasis constituent le premier niveau de traitement. Dans les pustuloses palmoplantaires, un traitement topique peut être suffisant par corticothérapie locale et/ou utilisation des dérivés de la vitamine D. L'adjonction d'un traitement systémique est possible à un deuxième niveau : méthotrexate, rétinoïdes, photothérapie... À un troisième niveau, le changement de l'anti-TNF $\alpha$  peut être proposé mais cette réaction est souvent (mais pas systématiquement) une réaction de classe qui sera observée avec le nouvel anti-TNF $\alpha$ . Le traitement le plus souvent

efficace est le changement de classe de la biothérapie avec l'introduction d'un anti-IL12/IL23. L'apport des nouvelles biothérapies (anti-IL17 et anti-IL23) reste à préciser. Il est probable qu'elles constituent une autre option thérapeutique satisfaisante.

## BIBLIOGRAPHIE

1. DE GANNES, GHOREISHI M, POPE J *et al.* Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-(alpha) inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol*, 2007;143:223-231.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts avec les laboratoires AbbVie, Celgène, Galderma, Janssen, LEO Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer.

## Actualités dans la prise en charge du prurit

→ E. BRENAUT

Service de Dermatologie, CHU, BREST.

### ■ Diagnostic

La prise en charge du prurit chronique est difficile car les causes sont variées et notre arsenal thérapeutique limité. Il convient tout d'abord d'essayer d'identifier la cause. En l'absence de signes dermatologiques spécifiques, on parle de prurit *sine materia* qui peut avoir une cause systémique (insuffisance rénale, cholestase, médicament...), plus rarement une cause neuropathique ou une cause psychogène. Le terme de prurigo est réservé aux prurits accompagnés de multiples lésions de grattage. En l'absence d'étiologie retrouvée, on est face à un prurit idiopathique et le bilan étiologique sera à renouveler régulièrement. Le premier traitement est donc étiologique. Malheureusement, il n'est pas toujours efficace et une cause n'est pas toujours mise en évidence.

### ■ Mesures symptomatiques

Les mesures symptomatiques sont toujours utiles : toilette à l'eau froide ou tiède, éviter le chauffage excessif et la chaleur, utilisation de nettoyants surgras, éviter les irritants (antiseptiques), couper les ongles courts, éviter le nylon, la laine, les vêtements trop serrés et privilégier le coton. L'utilisation d'émollients est importante pour apprendre à remplacer le geste de grattage et casser le cercle vicieux prurit-grattage-prurit. Certains topiques ont des propriétés anti-prurigineuses (par exemple Sensinol, AtopiControl, Xeracalm) en contenant des substances comme l'urée, le menthol ou le polidocanol et peuvent apporter un soulagement.

Pour une prise en charge globale, il est important de dépister et traiter les troubles du sommeil ainsi que l'anxiété et la dépression qui peuvent être associés. Localement, on peut traiter les excoriations par des antiseptiques, des dermocorticoïdes et des pansements hydrocolloïdes. Compte tenu du retentissement majeur sur la qualité de vie, une psychothérapie de soutien et la prise en charge psychologique est importante.

### ■ Traitements topiques

Parmi les traitements topiques, les dermocorticoïdes sont utiles quand la peau est excoriée ou qu'il y a des lésions de grattage. Ce traitement, qui doit rester transitoire, permet un soulagement rapide en stoppant le cercle vicieux prurit-grattage-prurit mais, à long terme, les dermocorticoïdes semblent aggraver le prurit par l'inhibition de la prostaglandine D2. Le tacrolimus topique est utile pour les dermatoses inflammatoires ou les lésions de grattage. La capsaïcine topique (en préparation magistrale ou en patch Qutenza) est indiquée pour les prurits neuropathiques localisés comme le prurit brachioradial ou la notalgie parasthésique.

### ■ Traitements systémiques

Compte tenu du nombre important de médiateurs impliqués dans le prurit, les antihistaminiques ont peu d'efficacité et leur usage doit être limité. Les antihistaminiques sédatifs comme l'hydroxyzine peuvent être utilisés au coucher ; ils sont intéressants pour leurs effets antihistaminique, anti-cholinergique et anxiolytique.

La photothérapie, notamment UVB, est indiquée dans les dermatoses inflammatoires, les prurits systémiques (urémique, cholestatique) et le prurigo nodulaire. Ce traitement est mieux toléré que les traitements systémiques mais le nombre de séances total est limité.

La ciclosporine est utile dans certaines dermatoses inflammatoires et dans le prurigo mais son usage est limité par les contre-indications et les effets secondaires, d'autant que les patients pris en charge sont souvent âgés. La gabapentine et la prégabaline sont indiquées en 1<sup>re</sup> intention dans les prurits neuropathiques généralisés, mais aussi dans les prurits urémiques, dans le prurigo nodulaire et le prurit de la dermatite atopique. Les effets secondaires (fatigue, somnolence, prise de poids notamment) nécessitent une augmentation lente de la dose. Les antidépresseurs sont utiles, notamment quand la composante psychogène du prurit est importante mais pas seulement. Par exemple, l'effet antiprurigineux des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme la paroxétine a été documenté dans des études contrôlées et des cas cliniques dans des pathologies comme le prurit aquagénique, le prurit paranéoplasique. La mirtazapine est un antidépresseur tétracyclique qui a montré son efficacité dans le prurit d'origine inconnue. La naltrexone peut être utilisée dans les prurits cholestatiques, urémiques ou le prurigo nodulaire mais son utilisation est limitée par les effets secondaires : nausées, vomissements, douleur abdominales, diarrhées, hépatotoxicité.

## Questions flash – Thérapeutiques en dermatologie

### Un traitement selon l'étiologie

Dans le cas particulier du prurit cholestatique, les traitements recommandés sont dans l'ordre : l'acide ursodésoxycholique, la rifampicine, la naltrexone puis la sertraline. Dans le cas du prurit urémique, on recommande d'utiliser la photothérapie puis la gabapentine, la prégabaline et, enfin, la naltrexone. Dans le cas d'un prurit neuropathique, le traitement fait appel essentiellement à la capsaïcine s'il est localisé (exemple : le prurit brachioradial) et à la gabapentine ou la prégabaline s'il est généralisé (exemple : les neuropathies des petites fibres).

### Futur

Les avancées sur la compréhension de la physiopathologie du prurit ces dernières années font espérer que l'arsenal thérapeutique pour le prurit s'enrichisse. Des traitements ciblant les voies spécifiques du prurit, incluant des récepteurs et des neurotransmetteurs variés, sont en cours de développement. Parmi ces molécules, plusieurs sont développées par voie topique, mais surtout par voie systémique : un anti-IL31 (nemolizumab), un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 (serlopitant), l'aprémilast, un anti-JAK1...

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

## Actualités dans le traitement de la pelade

→ Ph. ASSOULY

Centre Sabouraud, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La pelade, pathologie bénigne d'origine auto-immune, perturbe plus ou moins sévèrement la vie des patients par



Fig. 1.

son retentissement physique, le caractère imprévisible des épisodes et l'étendue des lésions (fig. 1).

Le risque de développer une pelade au cours de sa vie est estimé à 2,1 %. Il s'agit d'une pathologie ayant tendance à affecter des sujets plutôt jeunes (deux tiers ont moins de 30 ans), sans prédominance de sexe. Capricieuse, elle évolue par épisodes (notions à transmettre au patient) dont le rythme et l'importance sont variés. Selon certaines études, l'importance de la surface initiale atteinte chez l'enfant semble proportionnelle à la gravité future de la maladie.

L'altération de la **qualité de vie** d'un patient présentant une pelade est le point fondamental de la prise en charge. Elle n'est pas directement liée à la surface atteinte ni à l'ancienneté de la maladie. Elle évolue dans le temps et généralement plutôt vers un mieux pour les pelades stables et sévères. Plusieurs facteurs entrent en ligne de compte dans cette altération et de fait dans la prise en charge : des facteurs individuels (coupe de cheveux, habitudes de rasage, antécédents familiaux...), la topographie des plaques, le sexe, l'âge, la profession, l'association avec une atopie...

De nombreux traitements ont été démontrés **inefficaces**, d'autres ne peuvent qu'être considérés comme des "**sirènes thérapeutiques**" en attendant des études valides ; d'autres encore, basés sur les nouvelles connaissances physiopatho-

logiques de la pelade, sont à l'étude et enfin certains, classiques, fonctionnent d'une manière variable et constituent notre **arsenal thérapeutique actuel**.

Les dermocorticoïdes en gel ou lotion (niveau 4, ou 3 chez le jeune enfant) sont à considérer comme le traitement de base. Les corticoïdes retard injectables (le plus souvent acétonide de triamcinolone dilué entre 5 et 10 mg/mL pour le cuir chevelu) sont particulièrement utiles dans les pelades localisées ou l'atteinte des sourcils. Le dioxyanthranol (dithranol, anthraline) est prescrit en préparation magistrale (0,5 à 3 %) dans les pelades en plaques du cuir chevelu pour un contact bref de 15 minutes. La PUVAthérapie, davantage que les UVB TL01, peut s'avérer utile en particulier en cas de résistance aux traitements précédents ou dans les pelades très étendues. L'immunothérapie de contact est probablement sous-utilisée en France alors qu'elle rend de grands services et peut être employée au long cours. La corticothérapie systémique est envisagée dans les pelades rapidement extensives évoluant vers un stade décalvant : soit orale classique, soit en bolus (oraux ou méthylprednisolone IV). La place du méthotrexate reste à définir en attendant les résultats du protocole MP3, prospectif, associé ou non à 20 mg de prednisone dans les pelades décalvantes.

**Les nouveaux traitements à l'étude** sont l'interleukine 2 à petite dose qui, après une étude récente, fait l'objet d'une ambitieuse étude prospective nationale. Les inhibiteurs de Janus kinase (anti-JAK) – tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib – agissent par le biais d'un mécanisme physiopathologique particulièrement intéressant mais leur effet semble toutefois limité (et suspensif) dans les pelades sévères. Leurs potentiels effets secondaires sont à prendre en compte pour une pathologie évoluant au long cours chez des patients souvent jeunes. La voie locale pour ces anti-JAK ne semble pas apporter, tout au moins pour le moment, les résultats attendus.

La confection d'une sorte de thymus artificiel éduquant les cellules mononuclées sanguines mérite une confirmation de l'unique étude publiée. Un anti-IL17 est en cours d'étude.

**Les autres moyens de prise en charge** sont la prescription d'une prothèse capillaire, le conseil d'une dermopigmentation et, dans les cas précis d'un besoin de soutien, une psychothérapie.

L'attitude pragmatique de la prise en charge d'une pelade consiste à trouver un compromis en fonction de chacun, peser les possibilités et les risques encourus, traiter au mieux ce qui gêne, sans bercer d'illusions ni décourager, s'attacher non à faire "tout repousser" mais à s'efforcer d'améliorer la qualité de vie du patient sur le long terme.

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

## Le rituximab dans le traitement du pemphigus

→ M. ALEXANDRE

CRMAR maladies bulleuse auto-immunes, Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Le pemphigus est une des maladies auto-immunes dans lesquelles les mécanismes physiopathologiques sont le mieux compris. Au cours du pemphigus, les précurseurs médullaires des lymphocytes B (nommés pro-B) deviennent des lymphocytes B (LB) naïfs circulants, se différenciant ensuite en LB mémoires, qui eux-mêmes se différencient en plasmocytes. Les plasmocytes sécrètent les auto-anticorps (auto-Ac) pathogènes du pemphigus dirigés contre la desmogléine 1 et/ou la desmogléine 3 (Dsg1, Dsg3), protéines desmosomales dont la perte de fonction va entraîner la dissociation des kératinocytes au sein

de l'épiderme et donner lieu aux lésions cutanéomuqueuses.

Pour l'instant, le seul traitement ayant l'AMM est la corticothérapie (CcT) générale, souvent à forte dose, pourvoyeuse de nombreux effets indésirables (EI). L'utilisation des immunosuppresseurs classiques à visée d'épargne cortisonique repose essentiellement sur des recommandations d'experts et des études à faible niveau de preuve. En revanche, l'intérêt du rituximab (RTX) a pu être démontré par des essais thérapeutiques contrôlés. Le RTX est un Ac monoclonal anti-CD20, aboutissant à la destruction des lymphocytes porteurs du CD20 (pro B, LB naïfs et LB mémoires) et conduisant à l'arrêt de production des auto-Ac pathogènes par les plasmocytes. C'est donc fort de ce rationnel qu'il a d'abord été essayé dans les formes sévères de pemphigus corticorésistants/corticodépendants. Ainsi est né le protocole RTX1 publié dans le *NEJM*, qui a montré sur 21 patients une efficacité spectaculaire du RTX puisque qu'après un cycle 86 % des patients étaient en rémission complète (RC) [1]. La littérature rapporte ainsi plus de 400 patients traités en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne par RTX avec un taux de succès de l'ordre de 80 %, au prix d'EI essentiellement infectieux. Cela a permis au RTX d'obtenir une RTU dans l'indication "pemphigus corticorésistant ou corticodépendant."

Si le taux de réponse initial est bon, qu'en est-il à distance du traitement par RTX, notamment quand les LB réapparaissent 6 à 9 mois après leur suppression ? Cette question a été étudiée pour 22 patients, dont les 21 du protocole RTX1, qui ont été suivis sur plusieurs années au plan clinique comme au plan immunologique, avec notamment étude de leur répertoire lymphocytaire B [2]. Cliniquement, les rechutes après traitement sont la norme puisqu'elles concernent 77 % des patients ; on constate toutefois, de manière fort intéressante, que 5 patients, qui avaient été traités par RTX en 1<sup>re</sup> intention du fait

d'une contre-indication à la CcT, n'ont pas rechuté. Sur le plan immunologique, on assiste, lors de la restauration du *pool* lymphocytaire B, à une modification de leur phénotype puisque la population de LB naïfs devient prépondérante sur les LB mémoires ; et, dans le sous-groupe des patients longs répondeurs, on assiste en plus à une expansion de LB transitionnels de phénotype Breg, sécréteurs d'IL10, qui viennent interagir sur le dialogue LT-LB en inhibant la différenciation des LB mémoires en plasmocytes, supprimant ainsi la production d'auto-Ac pathogènes. Ainsi, le RTX, par cette double action suppressive sur les LB mémoires auto-réactifs, est le premier traitement offrant un espoir de guérison définitive dans le pemphigus, espoir d'autant plus important que l'intervention thérapeutique est précoce.

Ces résultats ont donc conduit à évaluer le RTX non pas en recours mais précocement, en 1<sup>re</sup> intention. Ce fut l'objet du protocole RTX3, portant sur le RTX en 1<sup>re</sup> intention dans le pemphigus, dont les résultats ont été publiés cette année dans le *Lancet* [3]. Cette étude randomisée, sans insu, a inclus 90 patients recevant soit une CcT générale standard (prednisone 1 à 1,5 mg/kg/j suivie d'une décroissance sur 12 à 18 mois), soit du RTX à la dose initiale de 2 g suivie de deux perfusions d'entretien de 500 mg, 12 et 18 mois après le traitement initial, en association à une CcT à posologie initiale réduite (prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j) suivie d'une décroissance très rapide en 3 à 6 mois. Le but de cette étude était d'évaluer si l'utilisation du RTX en 1<sup>re</sup> intention pouvait améliorer l'efficacité du traitement, tout en permettant une épargne cortisonique. Les résultats ont confirmé pleinement ces hypothèses, en montrant un grand bénéfice en termes d'efficacité, puisque le taux de RC avec sevrage de tout traitement 2 ans après le début de la maladie (critère de jugement principal) passait de 34 % dans le bras CcT standard à 89 % dans le bras RTX. En outre, 70 % des patients traités par RTX étaient sevrés de la CcT à 6 mois.

## Questions flash – Thérapeutiques en dermatologie

Malgré ce sevrage rapide, le taux de rechute était 2 fois moindre dans le bras RTX que dans le bras CcT standard, et la durée de RC avec sevrage de tout traitement corticoïde était 7 fois plus longue dans le groupe RTX que chez les malades recevant une CcT standard (respectivement 15 mois contre 2 mois). Durant une 3<sup>e</sup> année de suivi après traitement, une seule rechute a été observée parmi les 41 patients du groupe RTX qui étaient en RC et sevrés en corticoïdes (2 %), suggérant une efficacité prolongée du traitement. Comme espéré, la dose totale cumulée de prednisone était 3 fois moindre (6 g contre 18 g) et le taux d'effets secondaires graves 2 fois moindre chez les malades traités par RTX par rapport au groupe recevant une CcT standard.

Plusieurs études ont montré que le taux de récurrence était élevé chez les patients traités par RTX en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne, tandis que le traitement de 1<sup>re</sup> ligne évalué dans cette étude a permis d'obtenir une RC se prolongeant à 3 ans chez environ 85 % des patients. Ces RC prolongées, dont un grand nombre correspondent vraisemblablement à des guérisons définitives, sont liées à la possibilité d'éliminer les LB mémoires auto-réactifs par une déplétion lymphocytaire B précoce. Ce compartiment de LB mémoires auto-réactifs est remplacé par des LB plus "jeunes" dans leur ontogénie, appelés "naïfs", ayant un répertoire plus proche de l'auto-immunité physiologique. Ces LB naïfs sont produits par la moelle osseuse pendant plusieurs années après la déplétion lymphocytaire B lorsque celle-ci est effectuée précocement. À l'inverse, les rechutes fréquemment observées chez les malades traités tardivement sont, comme dans d'autres maladies auto-immunes, liées à la réapparition de LB mémoires auto-réactifs capables de se transformer en plasmocytes produisant des anticorps pathogènes. Cela nous fait espérer une extension de l'AMM du RTX en 1<sup>re</sup> intention dans les pemphigus.

En conclusion, le RTX a montré une grande efficacité et un bon profil de tolé-

rance dans le traitement des pemphigus en situation d'échec thérapeutique comme en 1<sup>re</sup> intention. Il s'agit du premier traitement donnant un espoir de guérison par modification du répertoire lymphocytaire B. Des questions restent néanmoins en suspens, comme le coût médico-économique de ce traitement et le rythme des perfusions de maintenance.

### BIBLIOGRAPHIE

1. JOLY P, MOUQUET H, ROUJEAU JC *et al.* A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*, 2007;357:545-552.
2. COLLIU N, PICARD D, CAILLOT F *et al.* Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med*, 2013;5:175ra30.
3. JOLY P, MAHO-VAILLANT M, PROST-SQUARCIONI C *et al.* French study group on autoimmune bullous skin diseases. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*, 2017;389:2031-2040.

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

## Actualités thérapeutiques dans la pemphigoïde bulleuse

→ M. ALEXANDRE  
CRMR maladies bulleuse auto-immunes,  
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Pour comprendre les difficultés thérapeutiques soulevées par la pemphigoïde bulleuse (PB), il est essentiel de ne pas perdre de vue qu'il s'agit d'une maladie de mauvais pronostic, avec une mor-

talité à 1 an proche de 40 %, et que cette surmortalité n'est pas attribuable au seul âge élevé des patients atteints. Les principales causes de décès au cours de la PB sont les infections (50 % des décès) et les problèmes cardiovasculaires (24 % des décès) [1]. Il a par ailleurs été établi que les deux principaux facteurs prédictifs de décès chez les patients atteints de PB étaient l'âge (risque relatif de 7,1 quand il est supérieur à 83 ans) et le mauvais état général (risque relatif de 8,2 quand l'indice de Karnofsky est inférieur à 40) [2]. Ces données nous permettent de comprendre qu'au cours de la PB, l'enjeu thérapeutique n'est pas uniquement de contrôler la maladie, il est surtout d'essayer de limiter la iatrogénicité de nos traitements chez ces patients particulièrement fragiles.

C'est dans cet esprit de diminution de la iatrogénicité qu'a été construit l'essai bien connu mené par le groupe Bulles français et publié dans le *NEJM* en 2002, comparant la corticothérapie (CcT) locale forte à la CcT générale forte à 1 mg/kg/j, qui a démontré la supériorité de la CcT locale aussi bien en termes de réduction des effets indésirables graves que de mortalité, avec une efficacité similaire voire meilleure [3]. Pourtant, il est surprenant de constater que seule la CcT générale a l'AMM et que les Français sont quasiment les seuls à utiliser la CcT locale.

### 1. Corticothérapie générale

La réticence des autres pays pour la CcT locale vient essentiellement du coût de cette option (coût du clobétasol crème et coût infirmier) et des problèmes d'observance du traitement local, notamment chez les patients institutionnalisés. Ainsi, nos voisins utilisent volontiers la CcT générale, mais à dose plus faible (0,5 mg/kg/j), arguant qu'il s'agit là d'une option simple, peu coûteuse, efficace et raisonnablement iatrogène.

Le groupe Bulles français a tout récemment cherché à l'évaluer au cours d'une

étude observationnelle menée sur 200 PB. Les résultats précis seront prochainement disponibles mais il apparaît en première analyse que si la CcT à 0,5 mg/kg/j semble une option acceptable dans la PB paucibulleuse, elle paraît insuffisante pour les PB ayant plus de 10 bulles/j avec moins de la moitié des patients contrôlés à la 4<sup>e</sup> semaine, une mortalité à 1 an de plus de 30 %, et plus de deux tiers des patients pour lesquels est finalement instauré un autre traitement en cours de suivi.

## 2. Méthotrexate

On savait cette molécule utile en traitement de recours pour les PB corticorésistantes ou corticodépendantes, elle a maintenant été évaluée en 1<sup>re</sup> intention au cours d'un essai du groupe Bulles français dont les résultats complets seront présentés aux JDP 2017. Cet essai comparait la CcT locale classique poursuivie 9 mois à une CcT locale courte de 4 à 6 semaines associée à du méthotrexate (MTX) à faible dose (10 à 12,5 mg/sem). Les inclusions ont été longues du fait de nombreux patients non éligibles à un traitement par MTX, ce qui d'emblée positionne le MTX comme une molécule qui ne pourra pas être utilisée chez tous les patients. Néanmoins, pour les patients éligibles, il ressort de cet essai que le MTX en 1<sup>re</sup> intention dans la PB permet un contrôle similaire à celui de la CcT locale forte, un taux de rechutes diminué et donc plus de patients en rémission à M9. Il pose néanmoins des problèmes de tolérance qui devront probablement le faire réserver à des patients en bon état général.

## 3. Tétracyclines

Largement utilisées dans certains pays, notamment en Angleterre, cette habitude de prescription s'appuyait jusqu'à présent sur des études à faible niveau de preuve, dont un seul essai contrôlé ayant porté sur seulement 20 patients [4]. Cette année, ont enfin été publiés dans le *Lancet* les résultats d'un essai rando-

misé, sans insu, mené au Royaume-Uni et en Allemagne, sur les tétracyclines en 1<sup>re</sup> intention dans la PB, comparant chez 256 PB la CcT générale (0,5 mg/kg/j) à la doxycycline (200 mg/j) avec autorisation d'une CcT locale ponctuelle limitée aux lésions sans dépasser 30 g/semaine [5]. Le succès, évalué à 6 semaines, était défini de manière peu stricte par la présence de moins de 3 bulles/j. Ainsi, il apparaît que l'efficacité de la doxycycline à S6 était de 74 % contre 91 % dans le groupe CcT générale. Surtout, à 1 an, il y avait 2 fois moins de mortalité dans le groupe doxycycline (18 %) que dans le groupe CcT générale (36 %), ce qui a permis aux auteurs de conclure à une non-infériorité de la doxycycline. Malgré des problèmes méthodologiques dans cette étude, on peut néanmoins retenir que l'efficacité des tétracyclines est limitée mais avérée dans la PB et que, du fait de leur faible iatrogénicité, elles peuvent avoir une place chez les patients très fragiles.

## 4. Omalizumab

L'omalizumab (OMZ) est un Ac monoclonal anti-IgE ayant l'AMM dans l'asthme et l'urticaire chronique. La pathogénicité des IgE au cours de la PB a été démontrée sur des modèles murins mais aussi chez des patients. Cette molécule a donc été essayée dans la PB. On retrouve une petite série de 6 cas dans la littérature : 3 en 1<sup>re</sup> intention, 3 chez des patients en échec de CcT + immunosuppresseurs (IS). Dans 5/6 cas, l'OMZ a été très efficace [6], permettant d'obtenir une rémission complète avec, de manière intéressante dans la moitié des cas, une efficacité spectaculairement rapide et une excellente tolérance.

On retrouve également un *case report* avec une efficacité similaire, et nous avons l'expérience dans notre service de 7 PB résistantes aux traitements précédemment entrepris traitées avec succès et rapidité par OMZ. Ainsi, l'OMZ pourrait avoir l'intérêt d'une efficacité rapide dans les PB en situation de corticorésistance, là où le délai d'action des IS rend

parfois les choses difficilement tenables. Il présente par ailleurs un très bon profil de tolérance du fait de sa sélectivité anti-IgE, sans induire d'immunodépression, particulièrement utile chez les patients fragiles. Son intérêt risque néanmoins d'être limité aux patients avec hyperéosinophilie et hyper-IgE importante, mais cela reste à étudier.

En conclusion, l'arsenal thérapeutique au cours de la PB a tendance à s'enrichir. L'avenir est à proposer des *guidelines* adaptées à différents profils de patients (en cours de rédaction). Ainsi, on pourrait imaginer que la CcT locale forte reste le traitement de référence mais qu'on puisse proposer également : du MTX aux PB sans comorbidité et en bon état général, une CcT générale faible dose aux PB paucibulleuses ou institutionnalisées, des tétracyclines aux PB particulièrement fragiles et de l'OMZ aux PB corticorésistantes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ROUJEAU JC, LOK C, BASTUJI-GARIN S *et al.* High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 1998;134:465-469.
2. JOLY P, BENICHOU J, LOK C *et al.* Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol*, 2005;141:691-698.
3. JOLY P, MOUQUET H, ROUJEAU JC *et al.* A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*, 2007;357:545-552.
4. FIVENSON DP, BRENNEMAN DL, ROSEN GB *et al.* Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 1994;130:753-758.
5. WILLIAMS HC, WOJNAROWSKA F, KIRTSCHIG G *et al.* Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*, 2017;389:1630-1638.
6. YU KK, CREW AB, MESSINGHAM KA *et al.* Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:468-474.

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

## Questions flash – Thérapeutiques en dermatologie

### Les anti-interféron alpha dans le traitement des connectivites

→ J.-D. BOUAZIZ

Service de Dermatologie et INSERM U976, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les interférons (IFN) de type 1, essentiellement représentés par l'interféron  $\alpha$  et  $\beta$ , sont des cytokines qui ont un rôle essentiel dans la défense antivirale. Ils sont essentiellement produits par les cellules dendritiques plasmacytoïdes, en réponse aux signaux dangers *via* des "Toll-like receptors" (TLRs). Ces interférons de type 1 vont activer en aval les monocytes puis tout le système immunitaire (lymphocytes T et B en particulier).

Plusieurs maladies dermatologiques sont caractérisées par une hyperproduction d'interféron de type 1 qui, histologiquement, se définissent par une dermite d'interface : lupus érythémateux systémique, dermatomyosite, psoriasis paradoxal sous anti-TNF $\alpha$ . On sait maintenant que l'hydroxychloroquine inhibe les TLR7 et 9, qu'elle inhibe *in fine* la production d'INF $\alpha$  par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et qu'elle peut être considérée comme le "plus vieil anti-INF $\alpha$ " utilisé en pratique clinique.

Il est théoriquement possible d'inhiber l'interféron  $\alpha$  en utilisant des anticorps monoclonaux qui ciblent la cellule dendritique plasmacytoïde (talacotuzumab), l'interféron  $\alpha$  lui-même (sifalimumab, rontalizumab) ou son récepteur (anifrolumab) [1]. Jusqu'à présent, les essais cliniques dans le lupus érythémateux systémique qui ciblent directement l'INF $\alpha$  ont été peu concluants en ce qui concerne l'efficacité. Des résultats très intéressants ont été obtenus avec l'anifrolumab (anti-INF $\alpha$  récepteur) qui faisait mieux que le placebo à la fois dans l'atteinte cutanée et systémique du lupus érythémateux systémique [2].

Une autre approche très prometteuse consiste à faire produire des anticorps anti-interféron  $\alpha$  par le système immunitaire du patient en utilisant une approche vaccinale (vaccin kinoïde). Un essai clinique par un vaccin kinoïde anti-INF $\alpha$  est actuellement en cours dans la dermatomyosite. Cibler à l'avenir les interférons de type 1 dans le lupus et la dermatomyosite semble une voie prometteuse pour améliorer la prise en charge de nos patients.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BAKER KF, ISAACS JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*, 2017 Aug 1. [Epub ahead of print]
2. FURIE R, KHAMASHTA M, MERRILL JT et al. Anifrolumab, an anti-interferon- $\alpha$  receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*, 2017;69:376-386.

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec la société suivante: investigateur principal dans un essai sponsorisé par Néovacs.

### Effets secondaires des immunothérapies du mélanome

→ B. BAROUDJIAN

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les toxicités des immunothérapies du mélanome (anticorps anti-CTLA4 et anticorps anti-PD1) sont très différentes des toxicités des chimiothérapies autrefois prescrites par les onco-dermatologues. En effets, ces toxicités sont à médiation immunologique et peuvent, dans certains cas, s'apparenter à des pathologies auto-immunes. Leur mécanisme, pas toujours élucidé, est lié à leur

mode d'action : lever des freins inhibiteurs du système immunitaire et restaurer ainsi des réponses cytotoxiques.

Les toxicités sont gradées selon une classification internationale appelée CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) dans sa 4<sup>e</sup> version. Cette classification comprend une échelle allant de 1 pour les toxicités non sévères à 5 correspondant au décès du patient.

Les anti-PD1, qui sont actuellement utilisés en première ligne pour les mélanomes avancés, sont des molécules en règle générale bien tolérées, y compris dans les populations les plus âgées.

Les toxicités tous grades confondus surviennent chez environ 79 % des patients et les toxicités les plus sévères (grades 3 et 4) surviennent chez environ 13 % des patients.

Le plus fréquent des effets indésirables rapportés est une fatigue (grades 1 et 2). Les autres effets indésirables sont synthétisés dans le **tableau I**.

Il existe également des toxicités plus rares survenant chez moins de 2 % des patients : hépatite, hypophysite, pneumopathie organisée, diabète de type 1, uvéite, myosite, néphropathie, myocardite, méningite lymphocytaire... Virtuellement, tous les organes peuvent

Toxicité	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
Diarrhée	17	2
Rash	15	0
Prurit	15	0
Nausée	10	0
Arthralgie	9	0
Vitiligo	9	0
Hypothyroïdie	10	0
Hyperthyroïdie	7	0

**Tableau I :** Effets indésirables des anti-PD1 autres que la fatigue.

êtres atteints. Notons que la survenue d'un vitiligo serait corrélée à une meilleure survie.

En cas de toxicité sévère, une prise en charge multidisciplinaire avec les spécialistes d'organes concernés est indispensable. Dans ce cas, il faut généralement interrompre le traitement (parfois de manière définitive) et mettre en place une corticothérapie générale. La prise en charge peut se faire dans le cadre de RCP (réunions de concertation pluridisciplinaire) d'immunotoxicité.

L'association ipilimumab + nivolumab est, elle, plus toxique. En effet, on observe des effets indésirables tous grades confondus chez plus de 90 % des patients avec des toxicités de grades 3 et 4 chez 58 % d'entre eux. Chez ces patients, les toxicités sont en règle générale plus précoces, parfois multiples et plus sévères. Elles entraînent l'arrêt de l'immunothérapie chez 30 % des patients dans les essais cliniques après 3 perfusions en moyenne. Dans les essais, on observe un bénéfice important du traitement, y compris chez les patients qui ont eu une interruption de traitement pour cause de toxicité.

Les immunothérapies ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de mélanome avancé. Leur utilisation nécessite une bonne connaissance des effets indésirables et une équipe multidisciplinaire ayant l'habitude de gérer ces toxicités. La monothérapie par anti-PD1 est bien tolérée alors que la combinaison anti-PD1 + anti-CTLA4, qui offre de meilleurs taux de réponses, entraîne une toxicité sévère chez 58 % des patients.

L'auteur a déclaré être consultant pour BMS et MSD.

## Nouveaux traitements des lymphomes T cutanés

→ M. BAGOT

Service de Dermatologie,  
Université Paris 7 et INSERM U976,  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Une actualisation des recommandations EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) pour le traitement du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary a été publiée en 2017.

>>> **Aux stades précoces** sont recommandés des traitements locaux : corticostéroïdes, photothérapie (PUVA, UVB), chimiothérapie locale ou radiothérapie. Une nouvelle formulation de gel de chlorméthine à 0,02 % dans le propylène glycol est disponible sous forme d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Ce nouveau gel de chlorméthine est plus stable et a une meilleure acceptabilité cosmétique. Une étude américaine multicentrique a démontré la non-infériorité de ce gel par rapport à la chlorméthine diluée dans l'Aquaphor.

>>> **Aux stades avancés** de mycosis fongoïde/syndrome de Sézary, les traitements recommandés sont le bexarotène, l'interféron, le méthotrexate, l'électronthérapie. Les photophéreses sont indiquées en cas d'érythrodermie. En cas d'échappement à ces traitements, on peut recourir à des chimiothérapies ou à des inhibiteurs d'histone désacétylase. Ces traitements n'induisent malheureusement le plus souvent que des réponses partielles et transitoires.

De nouveaux traitements par des anticorps monoclonaux suscitent actuellement beaucoup d'espoirs.

>>> **Le brentuximab vedotin** est un anticorps anti-CD30 chimérique conjugué à la monométhyl auristatine E, un agent cytotoxique anti-tubuline. En 2017, une étude contrôlée internationale multi-

centrique a comparé le brentuximab aux traitements classiques (bexarotène ou méthotrexate) chez des malades ayant un mycosis fongoïde avancé réfractaire. Les résultats ont montré que le brentuximab était supérieur en termes de réponse globale, survie sans progression et qualité de vie.

>>> **Le mogamulizumab** est un anticorps humanisé avec une région Fc défuco-sylée. Cet anticorps est dirigé contre la molécule CCR4, qui est exprimée par les lymphocytes T à tropisme cutané mais aussi les lymphocytes T régulateurs. Le mogamulizumab a montré son efficacité dans les lymphomes T érythrodermiques et les syndromes de Sézary. Il est approuvé au Japon pour les lymphomes HTLV-1, les lymphomes T périphériques et les lymphomes T cutanés. Une étude contrôlée internationale multicentrique comparant l'efficacité du mogamulizumab au vorinostat, un inhibiteur d'histone désacétylase, est en cours.

>>> **IPH4102** est un nouvel anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la molécule KIR3DL2, un récepteur NK inhibiteur exprimé par 80 % des lymphomes T cutanés. KIR3DL2 est un marqueur diagnostique et pronostique pour les patients ayant un syndrome de Sézary. Une étude de phase I d'escalade de dose vient de se terminer. Cette étude montre une bonne tolérance et des résultats très prometteurs chez les malades ayant un lymphome T cutané avancé et réfractaire.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : participation aux protocoles Takeda, Kyowa et Innate. Boards scientifiques Takeda, Kyowa, Innate et Actelion.

## Questions flash – Thérapeutiques en dermatologie

### Hémangiomes infantiles et propranolol

→ E. BOURRAT

Service de Dermatologie, Hôpital Robert-Debré, PARIS.

En 2008, une dermatologue française découvrait puis démontrait l'efficacité spectaculaire du propranolol dans l'hémangiome infantile (HI). Cette découverte faisait immédiatement l'objet d'une publication [1], d'un dépôt de brevet par le CHU de Bordeaux et d'un projet de développement d'une forme pédiatrique de propranolol dans l'indication hémangiome pédiatrique par un laboratoire français. Une ATU était disponible dès 2012 et l'AMM obtenue en 2014 après une étude montrant une réponse globale dans 96 à 98 % des cas traités, une réponse totale ou presque totale dans 60 % des cas.

Le terme de révolution thérapeutique n'est donc pas usurpé, s'agissant d'une découverte "fortuite", à type d'extension d'indication d'un vieux médicament, dans une pathologie fréquente concernant une population à risque (très jeunes nourrissons) et pour laquelle il n'existait pas d'alternative thérapeutique satisfaisante en termes de rapport efficacité/tolérance.

Tous les dermatologues sont maintenant bien familiarisés avec la RCP

(cf. **annexe I**) de ce traitement bien que son initiation soit réservée à des médecins hospitaliers experts et que son renouvellement en ville soit plus souvent le fait de pédiatres ou de médecins généralistes prenant en charge des jeunes enfants (nécessité d'une balance adaptée!).

Dix ans après cette révolution, alors que le médicament est maintenant disponible dans 23 pays, le suivi attentif des populations traitées permet une mise à jour régulière des données sur la tolérance à long terme, les indications, les adaptations de prescription (doses, durées) de ce nouveau traitement, mais aussi une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de l'HI [2].

En matière de pathologie vasculaire du nourrisson, qu'elle soit malformative ou tumorale, il est maintenant bien montré que **le bêtabloquant en général (et le propranolol en particulier) n'est efficace que dans les hémangiomes infantiles**. Il pourrait même, pour certains, servir de test thérapeutique en cas de doute diagnostique devant une lésion vasculaire sans certitude diagnostique (HI profond) avant de proposer des examens invasifs ou difficiles d'accès (IRM).

Classiquement acquis après la naissance, **il existe en fait un marqueur cutané "précurseur" de l'HI dans plus de 65 % des cas** sous forme d'une macule discrètement télangiectasique et/ou hypochrome qui devrait permettre

un dépistage précoce de ces lésions à des soignants formés. La croissance maximale de l'HI a lieu entre la 5<sup>e</sup> et la 7<sup>e</sup> semaine et 80 % des HI ont terminé leur croissance à 4-5 mois. La mise en route précoce du traitement étant un facteur de bonne réponse et l'âge minimum de début du traitement étant de 5 semaines, **l'âge idéal de consultation pour un HI est de 1 mois**. Cette consultation précoce permet d'identifier les lésions à risque et d'organiser soit un suivi très rapproché dans les situations incertaines, soit la mise en route du traitement dans les indications évidentes. **Une croissance tardive des HI est possible** dans certains cas (après l'âge de 1 an, voire plus tard), surtout chez la fille, dans les localisations tête et cou et les formes profondes, ce qui explique certains rebonds à l'arrêt du traitement, la nécessité parfois de traitements prolongés et **la possibilité d'introduction tardive du traitement (après l'âge de 5 mois)**.

L'âge moyen de régression complète de l'HI est compris entre 3 et 3 ans ½ (92 % à 4 ans) et des régressions sont encore néanmoins possibles jusqu'à 8 ans. Cette régression complète se fait rarement *ad integrum* puisque **des séquelles définitives, de gravité variable, sont présentes dans 55 à 69 % des cas**: télangiectasies, excès de peau, résidu fibroadipeux, cicatrice de nécrose. Si les indications au traitement par propranolol des HI sont bien identifiées en termes de risque vital ou fonctionnel, le risque de défiguration à court ou long terme est parfois difficile à anticiper et reste parfois très subjectif. **Certains facteurs de risque de séquelles sont mieux identifiés**: HI mixte > superficiel > profond, grande taille, surface pavimenteuse > lisse, bordure abrupte > progressive. Le visage et la région mammaire chez la fille, le nez (HI "Cyrano") sont les topographies les plus concernées par les demandes de prise en charge des séquelles esthétiques. Les HI "avortés" ou à croissance limitée, segmentaires, du siège ou de la lèvre sont à haut risque d'ulcérations et

- Hémangiome avec risque fonctionnel ou vital ou de défiguration (12 %).
- Début entre 5 semaines et 5 mois d'âge (corrige pour les prématurés).
- Durée 6 mois.
- Introduction en milieu hospitalier disposant d'une réanimation pédiatrique.
- Aucun examen complémentaire cardiaque ou biologique si pas d'antécédent notable et examen pédiatrique normal (y compris fréquence).
- J0: 1 mg/kg/j en 2 prises → J7: 2 mg/kg/j en 2 prises → J14: 3 mg/kg/j en 2 prises (facultatif).
- Surveillance clinique + fréquence cardiaque et TA toutes les heures pendant 2 heures à J0, J7 et J14.
- Renouvellement mensuel avec adaptation de la dose au poids.

Annexe I: Résumé RCP propranolol pédiatrique.

donc de douleurs et de séquelles. **Des scores d'aide à la demande d'expertise pour discuter la mise sous traitement sont en cours d'élaboration et de validation afin d'être mis à disposition du personnel médical impliqué dans la prise en charge des nourrissons** [3].

En termes de tolérance, la solution pédiatrique de propranolol est la mieux évaluée par rapport à tous les autres bêtabloquants utilisés chez l'enfant (3 766 traitements suivis). **Cette tolérance est très bonne si sont respectés les contre-indications, le monitoring et les suspensions/arrêts de traitement en cas de pathologie intercurrente ou de mauvaise tolérance** [4].

Les effets secondaires mineurs sont assez fréquents (20 %) à type d'extrémités froides, de troubles du sommeil ou d'irritabilité (donner la dose du soir le plus tôt possible). Sur le plan cardiovasculaire, il est bien démontré qu'aucun examen complémentaire (ECG ou échographie cardiaque) n'est nécessaire en l'absence d'antécédents personnels ou familiaux ou d'anomalies de l'examen clinique avant traitement et en cours d'initiation. Les données de tolérance à distance de l'arrêt du traitement sont également rassurantes sur le développement neuropsychique et staturo-pondéral de l'enfant [5-7]. En cas de mauvaise tolérance autre que cardiovasculaire dans une indication formelle, un bêtabloquant cardiosélectif (acétabulol) peut être proposé.

Enfin, la place **des bêtabloquants topiques** pour les petits hémangiomes superficiels reste à évaluer, avec un risque de passage systémique percutané non négligeable et donc de toxicité générale peut-être accru du fait de l'absence de premier passage hépatique.

En termes de physiopathologie, l'effet bénéfique des bêtabloquants dans cette indication garde sa part de mystère [8], autant d'ailleurs que la cause et l'origine des hémangiomes infantiles.

## BIBLIOGRAPHIE

1. LÉAUTÉ-LABRÈZE C, DUMAS DE LA ROQUE E, HUBICHE T *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*, 2008;358:2649-2651.
2. LÉAUTÉ-LABRÈZE C, HARPER JI, HOEGER PH. Infantile haemangioma. *Lancet*, 2017; 390:85-89.
3. MOYAKINE AV, HERWEGEN B, VAN DER VLEUTEN CJ. Use of the hemangioma severity scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas. *JAAD*, 2017;77:868-873.
4. LÉAUTE-LABRÈZE C, BOCCARA O, DECRUGILLIER-CHOPINET C *et al.* Safety of oral propranolol for the treatment of infantile hemangioma: a systematic review. *Pediatrics*, 2016;138. pii:e20160353.
5. MOYAKINE AV, SPILLEKOM-VAN KOULIL S, VAN DER VLEUTEN CJM. Propranolol treatment of infantile hemangioma is not associated with psychological problems at 7 years of age. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:105-108.
6. MEI-ZAHAV M, BLAU H, HOSHEN M *et al.* Propranolol treatment for infantile hemangioma does not increase risk of childhood wheezing. *Pediatr Pulmonol*, 2017;52:1071-1075.
7. GONZALEZ-LLORENTE N, DEL OLMO-BENITO I, MUNOZ-OLLERO N *et al.* Study of cognitive function in children treated with propranolol for infantile hemangioma. *Pediatric Dermatology*, 2017;34:554-558.
8. WŃĘK A, ANDRZEJEWSKA E, KOBOS J *et al.* Molecular and immunohistochemical expression of apoptotic proteins Bax, Bcl-2 and Caspase 3 in infantile hemangioma tissues as an effect of propranolol treatment. *Immunol Lett*, 2017;185: 27-31.

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

## Rapamycine et phénomène de Kasabach-Merrit

→ E. BOURRAT

Service de Dermatologie, Hôpital Robert-Debré, PARIS.

La rapamycine est une molécule de la famille des macrolides, sécrétée par

une bactérie tellurique de l'île de Pâques (dont le nom polynésien est Rapa Nui) d'où elle tire son nom. Découverte en 1975, ses propriétés antibiotiques se sont avérées rapidement très décevantes, mais elle va continuer à être développée d'abord pour son activité immunomodulatrice puis antitumorale. Elle est utilisée chez l'homme pour la première fois en 1991 dans le cadre de la prévention du rejet d'une transplantation rénale. C'est en s'intéressant au mode d'action de cette molécule qu'a été découvert mTOR (de l'anglais *Mammalian target of rapamycin*, en français cible de la rapamycine chez les mammifères) dont la rapamycine est un inhibiteur. Le mTOR est une enzyme de la famille des sérine-thréonine kinases dont la stimulation agit comme l'interrupteur de mise en route de plusieurs processus cellulaires (sous l'influence de facteurs environnementaux dont les apports en nutriments et en oxygène) dont l'anabolisme et le catabolisme, la mobilité, la croissance, le tout contribuant au maintien de l'homéostasie tissulaire en fonction. L'identification de mTOR, pivot central d'une cascade de voies d'activation régulant la synthèse protéique et les cycles cellulaires, a permis :

- de comprendre la physiopathologie de nombreuses génodermatoses pronéoplasiques (dont la sclérose tubéreuse de Bourneville) et de certains cancers en rapport avec une dérégulation germinale (constitutionnelle) ou somatique de mTOR. Les cellules malignes peuvent présenter des mutations des gènes de *PTEN*, *PI3K*, *Akt* ou *AMPK*, *TSC*, aboutissant à l'activation dérégulée de mTOR et ainsi à une prolifération cellulaire. Les inhibiteurs de mTOR permettent dans ces cas d'interrompre la transmission du signal anormal expliquant leur action antitumorale;
- de développer d'autres inhibiteurs mTOR (ImTOR) que la rapamycine (sirolimus) tels que le temsirolimus dans les cancers du rein et l'évérolimus

La constatation de lymphœdèmes postchirurgicaux chez des patients

## Questions flash – Thérapeutiques en dermatologie

transplantés rénaux traités par rapamycine, régressifs à l'arrêt du traitement, incite à s'intéresser aux effets vasculaires des ImTOR : mTOR étant un puissant stimulant de l'angiogenèse, c'est-à-dire de la multiplication et de la mobilité des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins mais aussi lymphatiques, *via* le VEGF3, il en découle que les ImTOR ont une activité antiangiogénique et anti-lymphangiogénique. C'est ainsi que les ImTOR vont devenir l'alternative immunosuppressive dans les syndromes de Kaposi du transplanté rénal et vont être essayés à partir de 2007, d'abord en compassionnel puis dans le cadre d'essais cliniques dans plusieurs types de tumeurs et de malformations capillaro-lymphatiques.

C'est en 2010 qu'un premier enfant, en échec thérapeutique de toutes les lignes d'un phénomène de Kasabach-Merritt (PKM), est traité pour la première fois par de la rapamycine, avec une réponse rapide spectaculaire. Le PKM est une coagulation intravasculaire disséminée secondaire à un phénomène de séquestration plaquettaire au sein d'une tumeur capillaro-lymphatique du nourrisson. Cette tumeur n'est jamais un hémangiome infantile mais soit un hémangioendothéliome kaposiforme, soit un angiome en touffes, deux tumeurs capillaires rares du nourrisson qui appartiennent à un même spectre anatomoclinique et partagent les caractéristiques suivantes :

- un aspect et une anamnèse différents d'un angiome plan ou d'un hémangiome infantile ;
- une composante lymphatique histologique ;
- une évolution souvent très chronique avec une régression spontanée souvent incomplète et très longue ;

- un risque de survenue de PKM au cours des premiers mois de vie qui se traduit par un phénomène tumoral extensif très douloureux et des stigmates biologiques de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) : thrombopénie profonde, baisse du taux de prothrombine (TP) et du fibrinogène, augmentation des D-dimères et des produits de dégradation de la fibrine (PDF).

Le PKM se complique de phénomènes compressifs dans les formes profondes (cervicales, médiastinales, rétropéritonéales) et d'hémorragies viscérales, avec une mortalité estimée entre 12 et 30 %. La corticothérapie prolongée à très forte dose reste le traitement de première ligne en Amérique du Nord malgré une efficacité très inconstante et une iatrogénicité majeure. La vincristine est une alternative plus efficace et préférée en Europe, mais d'administration difficile et avec un risque de neurotoxicité. Les antiagrégants plaquettaires sont proposés à visée préventive dans les PKM débutants (stigmates biologiques de CIVD sans manifestation tumorale clinique) ou en adjuvant ; la chirurgie et l'embolisation ont des indications très limitées.

Plusieurs *case reports* et séries non contrôlées ont confirmé l'efficacité rapide et spectaculaire des ImTOR, avec une réponse biologique (remontée des plaquettes) et tumorale dans les 15 premiers jours, et une rémission souvent complète sous traitement au bout de 1 à 2 mois [1]. Cette efficacité constante, couplée à des modalités d'administration faciles (sirop) et à une tolérance immédiate bonne (aphtes, dyslipidémie), aurait pu faire des ImTOR un traitement de première ligne du PKM [2]. L'apparition d'un lymphœdème sévère du membre inférieur (un cas publié, un

second cas personnel) non réversible à l'arrêt du traitement pourrait remettre en question cette indication première des ImTOR dans cette indication [3]. En effet, si l'ImTOR module la coagulation et empêche la séquestration plaquettaire et la croissance cellulaire au sein de la tumeur, l'inhibition de la lymphangiogenèse dans les premiers mois de vie pourrait par ailleurs perturber le développement des voies lymphatiques du nourrisson en amont de la tumeur à l'origine du lymphœdème.

En conclusion, les ImTOR sont un traitement très efficace du PKM mais leur tolérance à moyen et long terme n'est pas vérifiée dans cette indication [4].

### BIBLIOGRAPHIE

1. MATSUMOTO H, OZEKI M, HORI T *et al.* Successful everolimus treatment of kaposiform hemangioendothelioma with kasabach-merritt phenomenon: clinical efficacy and adverse effects of mtor inhibitor therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2016;38:e322-e325.
2. WANG H, DUAN Y, GAO Y *et al.* Sirolimus for vincristine-resistant kasabach-merritt phenomenon: report of eight patients. *Pediatr Dermatol*, 2017;34:261-265.
3. BOCCARA O, HADJ-RABIA S, BOURRAT E *et al.* Lymphoedema is a potential sequela of kaposiform haemangioendothelioma. *Br J Dermatol*, 2016;175:834.
4. BOCCARA O, PUZENAT E, PROUST S *et al.* Sirolimus effects on Kasabach-Merritt phenomenon coagulopathy. *Br J Dermatol*, 2017 Aug 1 0. doi: 10.1111/bjd.15883 [Epub ahead of print].

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