REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

1er avril 2020

688

DERMATOLOGIE

LA DERMATOLOGIE DU FUTUR: PRÉDICTION ET PRÉVENTION PERSONNALISÉES DES MALADIES DE LA PEAU

Pathologie digitale pour le dermatologue

Pemphigoïde bulleuse induite par immunothérapie antitumorale

Borréliose de Lyme vue par le dermatologue

Angiodermite nécrotique

Dermatofibrosarcoma protuberans: prise en charge

Traitement des kératoses actiniques

Vasopressine chez le patient en état critique

Volume 16, 613-664
ISSN 1660-9379

MÉDECINE & HYGIÈNE

RMS

SMSR
SOCIÉTÉ MÉDICALE DE LA SUISSE ROMANDE

NOUVEAU
tous les produits Excipial® U de 500 ml **sont admis par les caisses**

Parce que les soins cutanés nécessitent de l'expérience.

Dans tous les cas Excipial®.

Excipial® U: L'émollient n°1, le plus prescrit[1]

Protection et soin des peaux sèches et sensibles avec l'urée comme principe actif (Natural Moisturizing Factor)[2]

- **Excipial® U Hydrolotion[2]**
  Contient 2 % d'urée, émulsion H/E. Hydrate et rafraîchit légèrement.
- **Excipial® U Lipolotion avec ou sans parfum[2]**
  Contient 4 % d'urée, émulsion E/H. Hydratation longue durée (env. 16 heures).[3]
- **Nutraplus® Crème et Lotion[4]**
  Contient 10 % d'urée, émulsion H/E. Hydratant, antiprurigineux et desquamant.

LS, remboursé par les caisses-maladie

Excipial® – une gamme de soins médicaux aussi individuelle que la peau de vos patients.

EXCIPIAL®

1. Pharmatrend OTX Split, 06P1 Skin Protector + Emollients, Rezeptverkäufe MAT 04/2018, Apotheken Kanal. **2.** Informations destinées aux patients Excipial® U, www.swissmedicinfo.ch, mise à jour février 2011. **3.** Wohlrab, Einfluss des Harnstoffgehaltes unterschiedlicher Emulsionen auf die Wassedrbindungskapazität der menschlichen Hornschicht. H+G. Zeitschrift für Hautkrankheiten, 1991; 66(5): 390-395. **4.** Information professionnelle Nutraplus®, www.swissmedicinfo.ch, mise à jour août 2014.

Excipial® U Hydrolotion, U Lipolotion: C: U Hydrolotion: Ureum 20 mg/ml, teneur en lipides 11 %. U Lipolotion avec/sans parfum: Ureum 40mg/ml, teneur en lipides 36 %. **I:** Protection et soin de la peau sensible ou légèrement enflammée: U Hydrolotion convient aux peaux normales ou légèrement sèches, U Lipolotion aux peaux sèches ou très sèches. Traitement alterné avec des corticostéroïdes topiques. **PO:** Application 2 – 3x/jour. **CI:** Hypersensibilité à l'un des composants. Ne pas appliquer sur des blessures ou des plaies ouvertes. Application chez les nourrissons. **EI:** Irritation, rougeur, desquamation persistante. **IA:** Pas connue. **G/A:** Application sans restrictions. Les restes de lotion doit être enlevés du mamelon avant allaitement. **P:** Lotion, flacons de 200ml (LS) et 500ml (LS). **Liste D. Titulaire de l'autorisation:** Galderma SA, CH-6330 Cham. Pour de plus amples informations consulter www.swissmedicinfo.ch. **Mise à jour:** Février 2011.

Nutraplus® Crème/Lotion: C: *Crème, lotion:* Ureum 100mg/g. Excipients *crème:* propylenglycolum; E 216, E 218 excipiens ad unguentum; Excipients *lotion:* alcoholes adipis lanae acetylati; E216, E 218, excipiens ad emulsionem. **I:** Traitement de la peau sèche (p.ex. névrodermite ou ichtyose), ou comme traitement d'appoint d'une corticothérapie. **PO:** Appliquer en couche mince et masser une à plusieurs fois par jour sur les parties atteintes. La durée d'utilisation est fixée de manière individuelle, pas limitée dans le temps. Nutraplus peut également être utilisé chez les enfants en bas âge, les enfants et les adolescents. **CI:** hypersensibilité connue à l'un des constituants. **PR:** Tout contact avec les yeux et les muqueuses est à éviter. Utiliser avec précaution sur la peau lésée ou enflammée ainsi que sur le visage. **IA:** Lors de l'application simultanée d'autres topiques, le carbamide peut favoriser la libération des substances actives à partir de leur véhicule et accélérer ainsi leur pénétration dans la peau. **EI:** Réactions d'hypersensibilité aux composants ou irritations cutanées. **G/A:** L'application durant la grossesse requiert de la prudence Cependant il n'y a pas de signes indicateurs d'un risque lors de l'application externe de carbamide pendant la grossesse ou l'allaitement. **P:** Nutraplus® Crème: tube à 100 g / Nutraplus® Lotion: flacon à 200 ml. **Liste D, LS. Titulaire de l'autorisation:** Galderma SA, CH-6330 Cham. Pour de plus amples informations consulter www.swissmedicinfo.ch. **Mise à jour:** Août 2014.

CH/EXC/0006/0120

1009054

GALDERMA

Galderma SA, 6330 Cham, www.galderma.ch

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH
1er avril 2020
688

ÉDITORIAL

615 La dermatologie du futur: prédiction et prévention personnalisées des maladies de la peau. *M. Gilliet*

DERMATOLOGIE

618 Pathologie digitale pour le dermatologue. *O. Pavlova, M. Gilliet et D. Hohl*

624 Pemphigoïde bulleuse induite par l'immunothérapie antitumorale. *S. Giroud et E. Chiticariu-Durr*

629 Borréliose de Lyme vue par le dermatologue, en pratique en 2020. *D. Alvarez Martinez, R. Lienhard, L. Toutous Trellu et C. Alberto*

636 Angiodermite nécrotique: un ulcère à connaître. *D. Pastor et L. Toutous Trellu*

640 Dermatofibrosarcoma protuberans: aspects clinico-pathologiques et prise en charge. *L. Grizzetti, O. Gaide et F. Kuonen*

646 Traitement des kératoses actiniques: l'embarras du choix. *M. Mühlstädt, E. Tzika et W. Boehncke*

617 Résumés des articles

651 QCM d'autoévaluation

MÉDECINE INTENSIVE

652 La vasopressine chez le patient en état critique. *L. Cuda, L. Liaudet et N. Ben-Hamouda*

INFOS PATIENTS

657 Mécanismes des acouphènes

POINT DE VUE

658 Découvrir que l'on peut «prioriser» des malades en période épidémique. *J.-Y. Nau*

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

660 Covid-19: articuler au mieux le savoir scientifique et le pouvoir politique. *J.-Y. Nau*

EN MARGE

662 Miscellanées sexuelles, démographiques et toxiques. *J.-Y. Nau*

ACTUALITÉ

659 **Carte blanche.** Raisins jusqu'à la lie. *D. Widmer*

660 **Lu pour vous.** Tension artérielle: trop haute ou trop risquée? *C. Bondolfi*

POLITIQUE DE SANTÉ

663 La Suisse connaît une pénurie de masques

663 Tensions sur l'approvisionnement en médicaments

TRIBUNE

664 Il faudra(it), après, faire différemment. *J. Martin*

Impressum

Revue Médicale Suisse | Chemin de la Mousse 46 | CP 475, 1225 Chêne-Bourg | Tél. 022 702 93 11 | www.revmed.ch

ÉDITION
Médecine et Hygiène, société coopérative; www.medhyg.ch
Président du Conseil d'administration: Pr Jean-François Balavoine
Directeur: Dr Bertrand Kiefer

RÉDACTION
Rédacteur en chef: Dr Bertrand Kiefer
Rédacteurs en chef adjoints: Dr Gabrielle de Torrenté de la Jara, Pr Alain Pécoud et Dr Pierre-Alain Plan
Rédacteurs: Marina Casselyn, Michael Balavoine et Stéphany Gardier
Secrétaires de rédaction: Chantal Lavanchy (resp.), Joanna Szymanski et Dominique Baud
Fax rédaction: 022 702 93 55
E-mail: redaction@revmed.ch
Publicité: Michaela Kirschner (resp.) et Jeanine Rampon
Tél. publicité: 022 702 93 41
E-mail: pub@medhyg.ch
Responsable web: Dr Pierre-Alain Plan
E-mail: webmaster@revmed.ch
Prépresse: Frédéric Michiels (resp.),
Impression: AVD Goldach AG

ABONNEMENTS RMS (version imprimée + internet + iPad)
Tél.: 022 702 93 11
E-mail: abonnement@revmed.ch
Suisse (CHF): individuel:195.-; médecins assistants: 130.-; étudiants: 75.-; institutionnel: 268.- par an (version imprimée)
Etranger (CHF): individuel: 286.-; médecins assistants et étudiants: 198.-; institutionnel: 349.- par an
Institutions (accès électronique) en Suisse et à l'étranger: contacter pub@medhyg.ch

Organe officiel de la Société médicale de la Suisse romande (www.smsr.ch)
Revue officielle de la Société suisse de médecine interne générale
La Revue Médicale Suisse bénéficie d'un soutien de la FMH (Fédération des médecins suisses)
Indexée dans:
- MEDLINE/PubMed
- EMBASE/Excerpta Medica
- EMCare
- Scopus

Médecine et Hygiène édite aussi le site de santé grand public: www.planetesante.ch

Maquette: Jennifer Preuler | Couverture: ©istockphoto/photos777

Ialugen®

Guérit aussi les plaies chroniques.

Favorise la cicatrisation dans toutes les quatre phases.[1,2]

Cicatrisant avec acide hyaluronique.

- Guérit les plaies chroniques, comme l'ulcère et les escarres.[3, 4]
- Soulage la douleur dans les plaies chroniques.[4]
- Guérit les brûlures de tous les degrés.
- Crèmes de 25 g et de 60 g, remboursées par les caisses maladie.
- Made in Switzerland.

1 Trabucchi E et al. Low molecular weight hyaluronic acid prevents oxygen free radical damage to granulation tissue during wound healing. Int J Tissue React 2002; 24: 65–71. 2 Chen WY et al. Functions of hyaluronan in wound repair. Wound Repair Regen 1999; 7(2): 79–89. 3 Ortonne JP. A controlled study of the activity of hyaluronic acid in the treatment of venous leg ulcers. J Dermatol Treat 1996; 7: 75–81. 4 Dereure O et al. Efficacy and safety of hyaluronic acid in treatment of leg ulcers: a double-blind RCT. J Wound Care. 2012; 21(3): 131–139.

C : crème : natrii hyaluronas 2 mg pro 1 g; gazes : natrii hyaluronas 0,5 mg pro 1 g. Liste D. I : plaies guérissant mal comme ulcères variqueux, décubitus, brûlures, radionécroses, rhagades, fistules, sutures ouvertes, escarres, transplantation de la peau. D : crème: appliquer 2–3 x par jour une couche uniforme jusqu'à la cicatrisation; compresses : appliquer 1 ou plusieurs compresses 2 ou plusieurs fois par jour sous un pansement. CI : hypersensibilité connue à la substance active ou aux excipients. EI : rarement hypersensibilité. INT : pas connues. PR : crème : 25 g*, 60 g* et 500g; gazes : 10/30.
* Admis par les caisses-maladies.

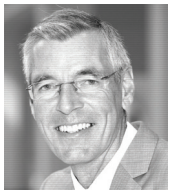
Pour de plus amples informations, veuillez consulter www.swissmedicinfo.ch

1009093

IBSA Institut Biochimique SA, Headquarters and Marketing Operations, Via del Piano 29, CH-6926 Montagnola, www.ibsa.swiss

IBSA

Caring Innovation



La dermatologie du futur: prédiction et prévention personnalisées des maladies de la peau

Pr MICHEL GILLIET

Articles publiés sous la direction de

MICHEL GILLIET

Service de dermatologie et vénéréologie CHUV, Lausanne

WOLF-HENNING BOEHNCKE

Service de dermatologie et vénéréologie HUG, Genève

Département de pathologie et immunologie Université de Genève

Notre modèle actuel de soins est basé sur la reconnaissance et le traitement des maladies après leur manifestation. Ce modèle s'avère, d'une part, inefficace à long terme en raison de l'incidence croissante des maladies chroniques nécessitant l'utilisation à vie de médicaments coûteux. D'autre part, il a peu d'impact sur notre santé et notre bien-être dans leur ensemble. En effet, la pratique médicale ne contribue que pour 10% à notre bien-être, alors que la génétique, les facteurs environnementaux et le mode de vie sont les principaux moteurs de notre santé. Il est donc urgent de repenser notre modèle de soins et de passer d'une médecine réactive à une médecine proactive et rentable ciblant la santé plutôt que la maladie. Ce nouveau modèle permettra de comprendre scientifiquement comment les déterminants génétiques et environnementaux coopèrent au maintien de la santé, comment se produisent les transitions vers la maladie et comment celles-ci peuvent être évitées.

PASSER D'UNE MÉDECINE RÉACTIVE À UNE MÉDECINE PROACTIVE ET RENTABLE CIBLANT LA SANTÉ PLUTÔT QUE LA MALADIE

Le développement d'un modèle de soins axé sur la santé devient désormais possible grâce à trois mégatendances qui se manifestent dans les domaines de la biologie et de la médecine. Premièrement, nous passons d'une ère où les molécules et/ou les paramètres individuels sont mesurés chez un individu, à une ère où les technologies à haut débit permettent la collecte rapide de grandes quantités de données (le «big data») nécessaires à la compréhension de la complexité de l'organisme humain. La masse de données ainsi collectée peut être efficacement interrogée par l'intelligence artificielle et le «deep learning» pour en extraire des informations significatives. Deuxièmement, grâce à la biologie systémique, nous sommes désormais en mesure de considérer un individu comme un organisme entier en utilisant des outils bioinformatiques et l'intégration mathématique de grandes quantités de données. Troisièmement, nous avons la possibilité de capter des informations longitudinales en temps réel sur les personnes grâce à des appareils de mesure individuels tels que les «fit bits» (activité physique, habitudes de sommeil) et les vêtements (exposition environnementale). La convergence de ces tendances nous permet de collecter de grands ensembles de données longitudinales, multi-omiques (transcriptomique, protéomique, métabolomique, microbiome) et en temps réel pour chaque individu. Des réseaux de corrélation caractérisant la santé peuvent ainsi être définis, de même que les réseaux perturbés, signes avant-coureurs des transitions vers la maladie. Cette approche conduira à la découverte de biomarqueurs qui prédisent les maladies et d'éléments d'intervention qui permettent de prévenir l'évolution vers la maladie.

La dermatologie pourrait être à l'avant-garde de ces changements révolutionnaires. La peau, interface entre l'environnement et l'intérieur du corps, est une fenêtre unique sur la santé et la maladie. Elle est facilement accessible pour les biopsies chirurgicales et la collecte de données multi-omiques. Elle peut être facilement surveillée grâce à des

outils visuels. Enfin, elle représente la cible principale pour le développement de technologies portables qui suivent en temps réel le mode de vie, l'exposition environnementale, ainsi que les informations moléculaires.

En 2019, nous avons créé la Skin Science Foundation (SSF)[1], une puissante collaboration multidisciplinaire entre le monde universitaire, l'industrie des soins et les experts en technologie qui partagent une vision commune: comprendre la santé de la peau par la recherche scientifique et développer un modèle de soins en dermatologie basé sur des approches prédictives et préventives, en vue d'éviter l'évolution vers la maladie. Avec la science du «big data» et la médecine systémique en son cœur, la SSF vise à développer les capacités bioinformatiques pour la communauté scientifique et à définir la santé de la peau et la transition vers la maladie par le biais de ce que l'on appelle les «wellness trials».[2] Pour ces essais, des individus présentant un risque significatif de développer une certaine maladie de la peau dans un délai donné seront sélectionnés. Un séquençage génomique complet sera effectué ainsi qu'une collecte longitudinale de données cutanées multi-omiques, des analyses sanguines de base et, en même temps, un suivi en temps réel de l'exposition environnementale et du mode de vie (suivi de l'activité physique, du sommeil, de l'apport calorique) par le biais d'appareils de mesure individuels et de questionnaires d'autoévaluation. Toutes ces données seront utilisées pour générer des réseaux de corrélation entre les données moléculaires, les données d'exposition et les données sur le mode de vie en utilisant des approches de biologie systémique afin de saisir les signes de perturbation précoces et potentiellement réversibles des transitions vers la maladie. Ces signes serviront de base à la conception de diagnostics permettant de prédire la maladie ou de détecter précocement l'évolution vers la maladie. Ils permettront également de mettre au point les interventions nécessaires pour enrayer à un stade précoce l'évolution pathologique, grâce à de nouveaux médicaments ou à un accompagnement du mode de vie. Les interventions sur celui-ci, sous forme d'entretiens de motivation, sont essentielles au changement de comportement.

Les découvertes issues de ces études favoriseront les soins de nouvelle génération en dermatologie, à savoir des soins personnalisés, prédictifs, préventifs et participatifs (*P4 Medicine*),[3] ciblés sur le maintien de la santé de la peau. Dans ce modèle, les individus participeront à l'évaluation et au contrôle de leur propre état de santé (par l'adaptation des paramètres du mode de vie), puisqu'ils auront un accès direct à toutes les données du réseau intégré transmises aux smartphones. La médecine P4 sera donc au cœur de la santé de la prochaine génération en dermatologie.

Bibliographie

1 – www.skinsciencefoundation.org

2 – Price ND, Magis AT, Earls JC, et al. A wellness study of 108 individuals using personal, dense, dynamic data clouds. Nat Biotechnol 2017;35(8):747-756.

3 – Flores M, Glusman G, Brogaard K, et al. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. Per Med 2013;10(6):565-576.

Résumés

Rev Med Suisse 2020; 16: 646-50

Traitement des kératoses actiniques: l'embarras du choix

M. Mühlstädt, E. Tzika et W.-H. Boehncke

Les kératoses actiniques sont les lésions précancéreuses les plus fréquentes du phénotype caucasien, présentant un risque de transformation en carcinomes épidermoïdes cutanés. L'incidence de ces derniers peut être réduite par la prophylaxie, le dépistage et la prise en charge dermatologique précoce. Alors que les kératoses actiniques isolées peuvent être facilement traitées par la cryothérapie ou le curetage, les lésions multiples, survenant souvent sur la peau chroniquement endommagée par le soleil, exigent des stratégies thérapeutiques plus puissantes, telles que des médicaments topiques cytostatiques ou immunomodulateurs, ou la thérapie photodynamique (PDT). Cet article donne un aperçu pratique des manifestations cliniques, de la prévention et du traitement des kératoses actiniques, et souligne le rôle des médecins généralistes dans la gestion de cette pathologie importante.

Rev Med Suisse 2020; 16: 640-5

Dermatofibrosarcoma protuberans: aspects clinico-pathologiques et prise en charge

L. Grizzetti, O. Gaide et F. Kuonen

Le *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) est la forme la plus fréquente de sarcome cutané. Son caractère infiltrant du fait de projections tumorales digitiformes caractéristiques expose à un taux de récidive locale très élevé en cas de prise en charge chirurgicale inappropriée. Sur la base d'une revue extensive de la littérature existante, nous proposons ici de revoir les critères diagnostiques du DFSP ainsi que la prise en charge recommandée.

Rev Med Suisse 2020; 16: 629-34

Borréliose de Lyme vue par le dermatologue, en pratique en 2020

D. Alvarez Martinez, R. Lienhard, L. Toutous Trellu et C. Alberto

La borréliose de Lyme est une maladie fréquente en Suisse. Elle a beaucoup fait parler d'elle ces dernières années en raison d'un nombre croissant de symptômes qui lui ont été attribués, faisant polémique auprès des spécialistes. Le diagnostic de la maladie de Lyme repose en grande partie sur la reconnaissance des signes cutanés qui seuls sont spécifiques. Malgré les progrès scientifiques, le diagnostic microbiologique reste toujours délicat, et les tests sérologiques utilisés actuellement ne permettent pas de faire la distinction entre une infection active et une cicatrice sérologique. Dans cet article, nous décrivons les différentes manifestations cliniques et la prise en charge diagnostique et thérapeutique selon les stades d'évolution de la maladie.

Rev Med Suisse 2020; 16: 636-9

Angiodermite nécrotique: un ulcère à connaître

D. Pastor et L. Toutous Trellu

L'angiodermite nécrotique ou ulcère de Martorell est une cause souvent méconnue d'ulcère chronique des membres inférieurs, pouvant conduire à un retard de prise en charge. Au travers d'un cas clinique typique, nous discutons des hypothèses physiopathologiques et de la prise en charge diagnostique et thérapeutique. La biopsie cutanée permet d'éliminer les diagnostics différentiels. Le traitement est spécifique et repose sur un contrôle de la douleur, la recherche et le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire avant d'entreprendre une greffe cutanée de peau mince.

Rev Med Suisse 2020; 16: 618-21

Pathologie digitale pour le dermatologue

O. Pavlova, M. Gilliet et D. Hohl

L'ingénierie moléculaire, l'imagerie digitale et l'intelligence artificielle (IA) améliorent la médecine moderne à des niveaux jamais vus auparavant. La pathologie digitale (PD) est progressivement utilisée pour l'échange digital de lames histologiques produites en routine, les consultations personnalisées, les tumor boards, l'analyse quantitative d'images à des buts de recherche et dans l'éducation, et enfin l'archivage. La PD permet l'automatisation et la quantification avec plus de cohérence et de précision que la microscopie optique. La dermatologie personnalisée se concentre sur l'adaptation de la thérapie aux caractéristiques individuelles de chaque patient et permet d'utiliser les données génétiques afin de développer un plan de traitement individuellement adapté, en améliorant la qualité des soins et la prise en charge.

Rev Med Suisse 2020; 16: 624-8

Pemphigoïde bulleuse induite par l'immunothérapie antitumorale

S. Giroud et E. Chiticariu-Durr

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente. De nombreux cas induits par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (IPCI) ont été rapportés. L'immunothérapie antitumorale a révolutionné la prise en charge de certaines tumeurs malignes, notamment du mélanome et du carcinome pulmonaire non à petites cellules. Toutefois, les effets indésirables immunologiques sont fréquents. Nous présentons un cas de PB induite par le pembrolizumab pour illustrer le lien entre cette maladie bulleuse et le traitement par IPCI.

Pathologie digitale pour le dermatologue

Dr OLESYA PAVLOVA[a], Prs MICHEL GILLIET[a] et DANIEL HOHL[a]

Rev Med Suisse 2020; 16: 618-21

L'ingénierie moléculaire, l'imagerie digitale et l'intelligence artificielle (IA) améliorent la médecine moderne à des niveaux jamais vus auparavant. La pathologie digitale (PD) est progressivement utilisée pour l'échange digital de lames histologiques produites en routine, les consultations personnalisées, les tumor boards, l'analyse quantitative d'images à des buts de recherche et dans l'éducation, et enfin l'archivage. La PD permet l'automatisation et la quantification avec plus de cohérence et de précision que la microscopie optique. La dermatologie personnalisée se concentre sur l'adaptation de la thérapie aux caractéristiques individuelles de chaque patient et permet d'utiliser les données génétiques afin de développer un plan de traitement individuellement adapté, en améliorant la qualité des soins et la prise en charge.

Digital pathology for the dermatologist

Recent progress in molecular engineering, digital imaging and artificial intelligence improve human modern medicine to levels never seen before. Digital pathology becomes the new standard of patient care in dermatology and personalized medicine. It is increasingly used for digital exchange of histological slides, personalized consultations, tumor boards, quantitative image analysis for research purposes and in education. Digital pathology allows automatization and quantification with greater consistency and accuracy than light microscopy. Personalized dermatology is focusing on tailoring therapy to the individual characteristics of each patient and allow to use genetic information in order to develop a treatment plan, uniquely suited to each patient, which in turn leads to improved quality of care and management of each individual.

INTRODUCTION

La pathologie digitale (PD) représente une nouvelle étape de développement de la microscopie optique classique. Elle gagne en importance dans la pratique clinique quotidienne et représente un outil indispensable dans la dermatologie du futur, basée sur le concept de médecine personnalisée. Le terme «pathologie digitale» était initialement utilisé pour décrire le procédé de la numérisation des images histologiques sur les porte-objets en verre en utilisant les scanners de diapositives avancés. Aujourd'hui, la PD ne comprend pas seulement le scan des lames histologiques mais aussi les différents algorithmes de l'intelligence artificielle (IA) utilisés pour la détection des cellules d'intérêt, l'établissement du diagnostic et une meilleure définition des dermatoses, permettant une approche personnalisée de notre activité clinique.

[a]Service de dermatologie et vénéréologie, CHUV, 1011 Lausanne
olesya.pavlova@chuv.ch | michel.gilliet@chuv.ch | daniel.hohl@chuv.ch

Les racines de la PD remontent aux années 1960, lorsque les premières expériences par Prewitt et Mendelsohn ont eu lieu. Ces deux scientifiques ont conçu une nouvelle méthode pour digitaliser des images à partir d'un champ microscopique d'un frottis sanguin et convertir les données visuelles en une matrice de valeurs de densité optique en préservant les relations spatiales et l'échelle de gris, afin de distinguer les différents types de cellules en se basant sur l'image numérisée.[1] Plus tard, dans les années 1990, le principe de la microscopie digitale est apparu dans plusieurs domaines de recherche en sciences de la vie. Cependant, au tournant du siècle, en 2000, les exigences techniques (y compris le scanner, le stockage et le réseau) étaient encore un facteur de limitation pour une large diffusion des concepts de PD. Cela a changé au cours des dix dernières années, avec l'apparition de nouvelles technologies et de scanners puissants et abordables, ainsi que des technologies de stockage de masse.[1]

AVANTAGES DE LA PATHOLOGIE DIGITALE

Les caractéristiques importantes des images digitales incluent la résolution et la qualité des couleurs élevées (une résolution de 100 k × 100 k est courante), la lecture de multiples colorations histologiques (H&E et immunohistochimie), la possibilité de visualiser la même image à plusieurs grossissements (par exemple, 4 ×, 20 ×, 40 ×), la disponibilité de nombreux niveaux z-stack (chaque coupe contient une épaisseur déterminée et, selon le plan de focalisation, créera plusieurs images), ainsi que la sauvegarde, l'archivage et la récupération des images numériques sans dégradation.[2] La PD contribue à améliorer les imperfections de la microscopie optique standard en détectant les zones floues et en effectuant un ajustement des couleurs.[2] Les scanners numériques modernes possèdent un système optique d'autofocus très performant qui peut sélectionner des plans focaux pour capturer avec précision la morphologie tridimensionnelle des tissus.[2] En raison de l'épaisseur variable des coupes de tissus, l'autofocus définit lui-même l'ensemble de points de focalisation dans différentes zones, à partir desquelles le scanner capturera des images afin de générer une représentation tissulaire très claire, importante pour améliorer la performance de la lecture et la fiabilité du diagnostic établi.[1]

La PD améliore la façon dont les diagnostics dermatologiques s'effectuent, facilite le partage des images et des données, perfectionne les flux de travail en pathologie ainsi que les soins et la sécurité des patients, renforce la recherche et la collaboration des spécialistes multidisciplinaires, ajuste la responsabilité et permet de réaliser des économies en optimisant les performances du personnel.[2-3] L'apparition des images numérisées à haute résolution a amélioré l'assurance de qualité lors de la téléconsultation, de l'enseignement en temps réel pendant les conférences, les présentations et les

ateliers, et l'archivage des diapositives.[2] L'imagerie numérique contribue également à la formation de la prochaine génération de pathologistes et de dermatologues. La PD permet également d'identifier des marqueurs spécifiques de maladie par imagerie et d'améliorer la détection précoce et l'efficacité du diagnostic, de déterminer le pronostic et de sélectionner des traitements efficaces.[1] Elle présente donc un immense potentiel pour la dermatologie personnalisée.

Les outils d'analyse des images de pathologie digitale permettent l'automatisation et la quantification avec plus de cohérence et de précision que la microscopie optique. L'ensemble de la diapositive est analysé, sans restriction aux petites zones d'intérêt.[2] Plusieurs laboratoires de pathologie ont cessé d'utiliser des lames de verre avec microscopie optique, comme le laboratoire de pathologie générale de l'hôpital du comté de Kalmar en Suède,[4] l'Institut cantonal de pathologie de Liestal ou encore les laboratoires Unilabs en Suisse.

IA AU SERVICE DE LA PATHOLOGIE DIGITALE

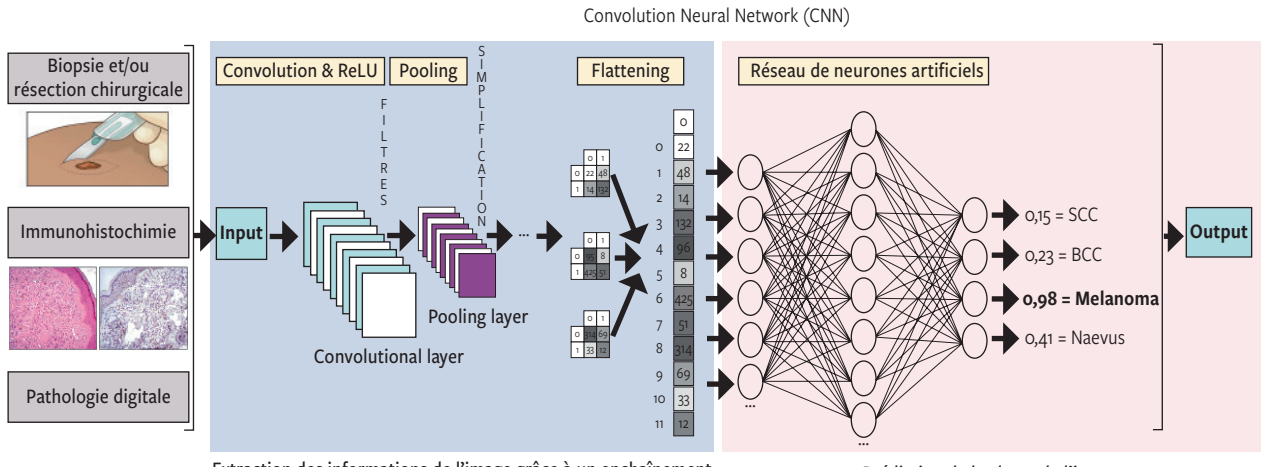
Au cours de l'analyse dermatopathologique, les spécialistes sont souvent intéressés à identifier un groupe spécifique de cellules afin de formuler une hypothèse diagnostique, ce qui nécessite le développement d'algorithmes spécifiques d'IA.[5] Indépendamment de l'application finale, toutes les approches d'IA sont construites pour extraire initialement des représentations d'images appropriées, qui peuvent ensuite être utilisées pour permettre à la machine d'apprendre et construire un algorithme pour une tâche particulière de classification, de diagnostic ou de pronostic thérapeutique.[2] L'apprentissage profond réunit l'ensemble de méthodes d'apprentissage automatique ayant pour but de modéliser, avec un haut niveau d'abstraction, des données numériques grâce à des architectures issues de différentes transformations non linéaires.[1]

Les approches d'apprentissage profond (en anglais *deep learning*) basées sur le réseau de neurones artificiels ont été adaptées à la pratique de la pathologie digitale en raison de leur indépendance et de leur autonomie d'apprentissage, de leur capacité à apprendre des représentations directement à partir d'images histologiques, de leur application plus facile par rapport à l'ingénierie des fonctionnalités fabriquées à la main et de leur grande précision.[1] La conception du réseau neuronal artificiel est à l'origine schématiquement inspirée du fonctionnement des neurones biologiques du cerveau humain, associé aux moyens statistiques et optimisé par les méthodes d'apprentissage de type probabiliste.[2]

Parmi plusieurs types de modèles d'apprentissage profond, y compris les réseaux de neurones récurrents (en anglais *recurrent neural network* ou RNN), interconnectés et interagissant de manière non linéaire, qui peuvent stocker des entrées à différents moments afin de les traiter séquentiellement et d'apprendre à partir d'étapes antérieures discrètes, les réseaux adverses génératifs (en anglais *generative adversarial networks* ou GAN), présentant une classe d'algorithmes d'apprentissage non supervisé, qui comprennent la segmentation des caractéristiques et le transfert de tâches en mettant en œuvre deux réseaux neuronaux simultanés qui se complètent afin de diminuer le degré d'erreur de classification, ce sont les réseaux de neurones à convolution (en anglais *convolutional neural networks* ou CNN) les algorithmes les plus utilisés en dermatologie.[1] Tschandl et coll. ont étudié la précision diagnostique de différents modèles basés sur les CNN pour la classification des lésions cutanées pigmentées dans l'une des sept catégories de maladies prédéfinies à l'aide d'images dermatoscopiques numériques.[6] Une autre étude utilisant l'apprentissage basé sur les CNN a montré sa crédibilité pour distinguer les carcinomes épidermoïdes de la kératose séborrhéique bénigne et le mélanome malin des naevi mélanocytaires bénins.[7]

FIG 1 **Structure de travail et schéma de fonctionnement du réseau de neurones à convolution (CNN)**

Étapes principales d'application de la pathologie digitale en combinaison avec l'apprentissage profond (*deep learning*) basées sur le réseau de neurones artificiels pour une prédiction diagnostique (explication détaillée dans le texte).
SCC: squamous cell carcinoma; BCC: basal cell carcinoma.



Le réseau de neurones à convolution est un type de réseau d'apprentissage en profondeur, dans lequel le modèle de connexion entre les neurones est inspiré par les processus biologiques dans le cortex visuel des animaux. Ce réseau contient plusieurs couches qui génèrent une sortie (généralement une catégorie fixe) à partir d'une entrée (par exemple, une image histologique). De nombreuses feuilles convolutionnelles sont organisées en blocs et aident l'algorithme à apprendre et à extraire des éléments caractéristiques de l'image en utilisant des filtres entre les niveaux d'entrée et de sortie (**figure 1**). La mise en commun des couches intermédiaires permet de réduire la dimensionnalité des éléments. Les niveaux du réseau de neurones à convolution ne sont pas entièrement connectés: les neurones d'un niveau interagissent seulement avec des neurones d'une région fixe du niveau précédent.[1] Ainsi, l'algorithme dissèque d'abord hiérarchiquement l'image histologique en signaux de bas niveau, tels que des courbes ou des formes simples, puis les unit et, finalement, construit entre eux des relations structurelles d'ordre élevé afin d'identifier les éléments d'intérêt, y compris la détection et la quantification de différentes cellules (neutrophiles, lymphocytes), de multiples structures cellulaires (figures mitotiques, noyaux), et de différents patterns tissulaires (les zones tumorales et péri-tumorales).[1]

Les réseaux entièrement convolutifs (en anglais *fully convolutional networks* ou FCN) ne comprennent que des couches convolutionnelles.[1] Contrairement aux CNN, les FCN sont utilisés pour apprendre les représentations de chaque pixel et, par conséquent, permettent potentiellement la détection d'un élément ou d'une caractéristique qui pourrait apparaître d'une façon sporadique dans une image histologique entière. En utilisant des images coenregistrées en coloration H&E (hématoxyline-éosine) avec des techniques de microscopie multimodale, l'algorithme FCN semble être une technique prometteuse pour répartir les images histologiques en quatre classes: tissu cancéreux, épithélium non malin, arrière-plan et autres tissus.[8]

IA ET PATHOLOGIE DIGITALE SUPPORTENT LES DÉCISIONS IMPORTANTES DU DERMATOLOGUE

À l'ère de la médecine personnalisée, un dilemme majeur pour le dermatologue est la décision de prescrire ou pas un traitement spécifique à un patient particulier. Le fait qu'un grand nombre de patients recevant certaines modalités thérapeutiques grevées de multiples effets secondaires, telles que les agents cytotoxiques ou l'immunothérapie, ne répondent pas au traitement a stimulé le développement des algorithmes d'IA et de PD, qui aident à trouver un biomarqueur prédictif et pronostique, afin d'identifier les individus les plus susceptibles de tirer un bénéfice thérapeutique et également de les stratifier sur la base de leur risque de progression ou de récidive pour diriger l'intensification ou la réduction de la thérapie ciblée.[2,9-10]

Selon certaines études, la pathologie digitale avec approches d'apprentissage profond basées sur des réseaux de neurones artificiels peut servir d'outil rapide et bon marché afin de prédire le type de cancer et les mutations génétiques associées directement à l'image histologique,[10] et à construire un système de support à la prise de décision.[9] Campanella et coll. ont démontré, sur les carcinomes basocellulaires, les métastases du cancer du sein et le cancer de la prostate, que leur modèle d'apprentissage profond permettait d'ignorer et de retirer plus de 75% des dispositives histologiques pendant le dépistage, sans perte de sensibilité au niveau de la prise en charge des patients.[9]

Ainsi, la pathologie digitale en combinaison avec l'IA présente un outil supplémentaire pour classifier la pathologie, définir les biomarqueurs importants et les mutations associées, ainsi que pour présélectionner les patients qui répondront favorablement au traitement ciblé avec de nouveaux agents. Cela permet d'éviter aux autres les dépenses inutiles et les effets indésirables des toxicités systémiques en l'absence d'amélioration physiologique.

CONCLUSION

Les progrès des dernières technologies et des scanners numériques, ainsi que l'amélioration simultanée de l'apprentissage profond (*deep learning*) basé sur des réseaux neuronaux et le développement de la médecine de précision, ont entraîné un intérêt accru pour les technologies de pathologie digitale basées sur l'intelligence artificielle, tant de la part des pathologistes que des dermatologues, malgré l'ambiguïté et les multiples défis entourant l'installation, les stratégies réglementaires et le déploiement. L'hétérogénéité de la manifestation des maladies dermatologiques nécessite un traitement sur mesure des patients en fonction de leur profil génétique, leur phénotype et leurs conditions environnementales. Par conséquent, seuls des modèles et/ou des algorithmes computationnels avec collecte continue d'informations génétiques et protéomiques personnalisées, en association avec le phénotype du patient, peuvent être utilisés pour prédire la réponse au traitement.

STRATÉGIE DE RECHERCHE ET CRITÈRES DE SÉLECTION

Les données utilisées pour cet article ont été identifiées par une recherche Medline des études publiées en anglais ou en français depuis 2010 dans le domaine de la PD et de l'IA. Les articles ont été inclus dans la liste des références s'ils présentaient une approche originale ou couvraient les sujets suivants: les avantages de la pathologie digitale, les algorithmes de l'IA, l'apprentissage profond basé sur le réseau de neurones artificiels et leur application dans la pratique clinique. Les deux mots-clés principaux utilisés pour la recherche étaient *digital pathology* et *artificial intelligence*. Un sous-ensemble de critères a été simultanément utilisé avec ces deux termes; il comprenait les mots-clés suivants: *dermatology*, *cancers*, *mutation prediction*, *biomarkers*, *precision medicine*, *personalized dermatology*, *deep learning*, *computational pathology*.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article. Le laboratoire de DH profite d'un contrat scientifique de la part d'Unilabs.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La pathologie digitale (PD) sera utile à la fois pour les tâches de routine et les cas difficiles pour permettre au dermatologue de se concentrer sur les décisions de haut niveau, comme l'intégration des informations histologiques, moléculaires et cliniques afin de fournir des stratégies de traitement rationnelles pour chaque patient
- L'intelligence artificielle et la PD ne pourront pas remplacer les médecins pathologistes ou dermatologues
- Toutefois, les médecins qui les utiliseront remplaceront ceux qui ne le feront pas

1 **Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology – new tools for diagnosis and precision oncology. Nat Rev Clin Oncol 2019;16:703-15.
2 Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. Lancet Oncol 2019;20:e253-61.
3 Koelzer VH, Zlobec I, Willi N, et al. Pathologie : Pathologie digitale – du porte-objet au support de données. Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum 2019;19:49-51.
4 Thorstenson S, Molin J, Lundstrom C. Implementation of large-scale routine diagnostics using whole slide imaging in Sweden: Digital pathology experiences 2006-2013. J Pathol Inform 2014;5:14.
5 Tavolara TE, Niazi MKK, Arole V, et al. A modular cGAN classification framework: Application to colorectal tumor detection. Sci Rep 2019;9:18969.
6 Tschandl P, Codella N, Akay BN, et al. Comparison of the accuracy of human readers versus machine-learning algorithms for pigmented skin lesion classification: an open, web-based, international, diagnostic study. Lancet Oncol 2019;20:938-47.
7 **Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. Nature 2017;542:115-8.
8 Rodner E, Bocklitz T, von Eggeling F, et al. Fully convolutional networks in multimodal nonlinear microscopy images for automated detection of head and neck carcinoma: Pilot study. Head Neck 2019;41:116-21.
9 *Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. Nat Med 2019;25:1301-9.
10 **Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T, et al. Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. Nat Med 2018;24:1559-67.

* **à lire**
** **à lire absolument**

L'anémie du sujet âgé : très fréquente, jamais banale

La prévalence de l'anémie augmente avec l'âge, et cette maladie n'est jamais banale. Or, elle est souvent assimilée à une conséquence « normale » du vieillissement et reste donc largement sous-diagnostiquée et sous-traitée. Le point avec la Dre Emilia Frangos Samaras, médecin-cheffe au Service de médecine interne et de réadaptation à Joli-Mont aux HUG.

L'anémie semble sous-estimée chez la personne âgée, comment expliquez-vous cela ?

Cela vient sans doute du fait qu'on a encore souvent tendance à considérer cette maladie comme inéluctablement liée au vieillissement. La littérature montre pourtant que même lorsque les taux d'hémoglobine se situent à la limite inférieure de la norme, l'anémie est associée à des « outcomes » cliniques négatifs en termes de morbidité et de mortalité. Ces associations sont bien connues et abondamment documentées. Il faut aussi savoir que la définition de l'anémie ne change pas avec l'avancement en âge, ce qui signifie que des taux d'hémoglobine même discrètement abaissés ne doivent pas être considérés comme normaux chez le sujet vieillissant. Précisons enfin que les valeurs seuils d'hémoglobine retenues par l'Organisation mondiale de la santé pour définir l'anémie dans la population adulte sont de Hb < 130 g/L pour l'homme et de < 120 g/L pour la femme, indépendamment de l'âge. Parfois remises en question dans certains articles, ces valeurs seuils restent à ce jour le gold standard pour la définition de l'anémie, même chez la personne âgée.

L'anémie commence à être considérée comme un syndrome gériatrique à part entière. Ne peut-elle pas plutôt être un marqueur d'autres problèmes à risques de complications ?

C'est une très bonne question. Le lien de causalité avec les « outcomes » dont je viens de vous parler n'est pas défini. Ce sont des associations qui ont été démontrées entre l'anémie et un risque de chute (associé ou non à une complication fracturaire), une diminution de la force musculaire, une baisse des performances cognitives, une atteinte dans les activités de la vie quotidienne, une probabilité accrue d'hospitalisation, des réadmissions et des durées de séjour plus longues, etc. En l'absence d'études interventionnelles, il s'agit de concomitances. Il subsiste donc en effet la question de savoir si l'anémie exerce en soi un rôle pathogénique dans ces associations, ou si elle constitue un marqueur potentiel de pathologies sous-jacentes. L'un dans l'autre, les associations décrites justifient une attention particulière. En parallèle, l'anémie répond à tous les critères de définition d'un « syndrome gériatrique » : sa prévalence augmente avec l'âge ; elle résulte souvent de facteurs multiples, avec des facteurs de risques communs ; elle entraîne un risque de perte d'indépendance fonctionnelle et/ou d'institutionnalisation ; enfin, et surtout, sa prise en charge est de facto multifactorielle, requérant une approche globale du patient. Par conséquent, j'estime que l'anémie répond à tous les critères de définition d'un syndrome gériatrique, même si elle peut également être le marqueur d'une autre pathologie sous-jacente. Les deux choses ne sont pas incompatibles. Par ailleurs, plusieurs causes d'anémie peuvent coexister chez une personne âgée ; un diagnostic n'en exclut pas d'autres.

Quand recommandez-vous de rechercher activement la(les) cause(s) de l'anémie chez une personne âgée ?

Comme la maladie est associée à un certain nombre d'effets cliniques défavorables, il semble assez clair que ses causes devraient être recherchées dans tous les cas chez la personne âgée. Cette recherche devrait être particulièrement active et extensive chez les sujets dont la fonctionnalité et la qualité de vie sont encore bonnes, de manière à pouvoir apporter une correction ciblée. Ce principe vaut en premier lieu pour le bilan de base que l'on propose pour dépister les causes courantes et facilement traitables de l'anémie. Je pense en particulier aux déficits vitamino-ferriques, lesquels sont tout de même responsables d'un bon tiers des anémies chez la personne âgée. Dans la mesure où ce bilan est simple à réaliser, et qu'il permet dans une grande partie des cas d'identifier les causes (courantes et facilement traitables) de la maladie, il ne devrait pas y avoir de motif à ne pas le pratiquer. Le bilan de base comprend une formule sanguine complète avec les réticulocytes, un bilan vitamino-ferrique (ferritine, B12 et folates), une TSH et un examen de la fonction rénale avec calcul de la clearance. Les examens plus invasifs peuvent être considérés dans un second temps, à titre complémentaire et en fonction

des résultats du premier bilan. Par exemple, on pourra proposer un bilan endoscopique aux patients qui présentent un déficit en fer à la recherche d'un saignement digestif, hautement prévalent dans ce type de cas, ou une ponction/biopsie médullaire si une hémopathie est suspectée. Le choix d'effectuer des examens complémentaires dépend de l'état général du patient ; cet aspect doit être intégré dans le processus de réflexion. Si ses capacités fonctionnelles et sa qualité de vie sont bonnes, on n'envisagera évidemment pas les choses de la même façon, par exemple, que s'il s'agit d'un patient grabataire institutionnalisé. En résumé, la recherche active des causes facilement détectables et traitables de l'anémie doit être pratiquée dans tous les cas, avec un bilan de base ; pour ce qui concerne les examens plus invasifs, on tiendra compte de la situation, de la volonté et de l'état général du patient.

Est-ce que l'anémie d'un patient âgé asymptomatique devrait être prise en charge au même titre que celle du sujet symptomatique ?

Oui, clairement, car les associations mentionnées existent indépendamment du caractère symptomatique ou asymptomatique de l'anémie. L'une des difficultés qui se présentent pour le médecin est que l'asthénie est souvent le principal symptôme que l'on retrouve chez la personne âgée anémique, et que l'asthénie est elle-même est peu spécifique et souvent multifactorielle. Les autres signes caractéristiques de l'anémie, comme la dyspnée et les palpitations, apparaissent à un stade avancé, voire très avancé de la maladie ; il ne faut donc pas attendre qu'ils se manifestent pour entreprendre un dépistage. En résumé, même si le patient présente des symptômes aspécifiques, l'anémie doit être dépistée et prise en charge, car elle reste associée à des « outcomes » cliniques négatifs.

Le déficit en fer est-il une cause fréquente d'anémie chez la personne âgée ?

Pour commencer, rappelons que la prévalence de l'anémie est estimée à environ 12% dans la population âgée communautaire et à 25% chez les plus de 80 ans, ce qui représente, en consultation, un octogénaire sur quatre. Dans les établissements médicaux sociaux, elle atteint près de 50%, et elle est évaluée à quelque 40% en milieu hospitalier. Si l'on s'intéresse maintenant à l'étiologie de cette maladie chez le sujet âgé, un tiers des cas trouve son origine dans un déficit nutritionnel, soit en fer, soit en vitamines B12-folates, soit les deux. Dans ce tiers, au moins la moitié des cas présente une carence en fer, plus ou moins associée à un déficit en vitamines du groupe B. Donc oui, le déficit en fer est une cause fréquente d'anémie chez la personne âgée, et son risque augmente avec les années.

Le déficit en fer est-il susceptible d'être difficile à diagnostiquer chez une personne âgée ?

Effectivement, le diagnostic peut être délicat chez la personne âgée, car l'examen utilisé en première intention pour détecter une carence en fer est le dosage de la ferritine, alors que cette protéine augmente physiologiquement avec l'âge et la présence de certaines pathologies inflammatoires fréquentes (citons notamment les cancers et les maladies inflammatoires rhumatologies chroniques). Il n'est donc pas toujours possible de diagnostiquer un déficit en fer chez une personne âgée sur la seule base du dosage de la ferritine, en particulier en cas de présence d'inflammation associée. À la mesure de la ferritine, on propose donc d'associer d'autres marqueurs de déficit comme la transferrine, le dosage du récepteur soluble de la transferrine (soluble transferrin receptor, ou sRTf) et le calcul de l'index du récepteur soluble (rapport sRTf/log ferritine), ce qui permet d'augmenter la détection du déficit en fer en présence d'une cause inflammatoire associée induisant éventuellement un dosage de la ferritine dans la « zone grise ». Le sRTf circulant est inversement corrélé aux stocks tissulaires de fer et son augmentation est prédictive d'un déficit en fer. D'autre part, si un déficit en fer est diagnostiqué, il est rare – contrairement à une croyance populaire – que ce problème ait pour seule origine un apport alimentaire insuffisant chez le sujet âgé ; dans la majorité des cas, le déficit est dû à une perte sanguine gastro-intestinale (p. ex. œsophagite, gastrite, ulcère gastro-duodénal, angiodysplasies, polypes intestinaux ou cancer colique).

Les déficits nutritionnels en fer et/ou en vitamines B12-folates représentent le tiers des causes d'anémie chez le sujet âgé. Quelles sont les étiologies à évoquer ?

Schématiquement, les anémies du sujet âgé peuvent être réparties en trois catégories de même importance, selon la règle dite « des 3 tiers ». Il y a tout d'abord les anémies nutritionnelles dues à des déficits en fer, en acide folique et/ou en vitamine B12. Un autre tiers est lié à l'insuffisance rénale chronique (clearance en principe inférieure à 30 ml/min) ou à des maladies inflammatoires chroniques (p. ex. cancers, maladies rhumatismales ou digestives, etc.). Enfin, dans la dernière catégorie, on trouve les anémies dites « d'origine indéterminée ». Ce dernier groupe n'est pas homogène ; il est notamment susceptible d'inclure un certain nombre d'affections hématologiques, de type syndromes myélodysplasiques, qui ne sont pas toujours diagnostiquées en tant que telles.

1009046

Pemphigoïde bulleuse induite par l'immunothérapie antitumorale

Drs SABINE GIROUD[a] et ELENA CHITICARIU-DURR[a]

Rev Med Suisse 2020; 16: 624-8

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente. De nombreux cas induits par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (IPCI) ont été rapportés. L'immunothérapie antitumorale a révolutionné la prise en charge de certaines tumeurs malignes, notamment du mélanome et du carcinome pulmonaire non à petites cellules. Toutefois, les effets indésirables immunologiques sont fréquents. Nous présentons un cas de PB induite par le pembrolizumab pour illustrer le lien entre cette maladie bulleuse et le traitement par IPCI.

Bullous pemphigoid induced by cancer immunotherapy

Bullous pemphigoid is the most frequent autoimmune bullous dermatosis. Cases induced by immune checkpoint inhibitors have been described. This antitumor immunotherapy changed the treatment of several malignant tumors, especially melanoma and non-small cell lung-cancer. Nevertheless, immune adverse events are common. We present a case of bullous pemphigoid induced by pembrolizumab to illustrate the link between this disease and the treatment with immune checkpoint inhibitors.

INTRODUCTION

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la maladie bulleuse auto-immune la plus fréquente caractérisée par un exanthème maculo-papuleux prurigineux, avec des bulles tendues d'apparition spontanée. Les antigènes cibles sont des composants des hémidesmosomes, des structures impliquées dans la cohésion entre les kératinocytes.[1] Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (IPCI), en anglais *immune checkpoint inhibitors*, ont révolutionné le traitement anticancéreux, notamment dans le mélanome métastatique et le cancer pulmonaire. Ils bloquent des voies de signalisation immunitaires suppressives, cela afin d'activer l'immunité et de combattre les cellules tumorales.[2] Nous allons discuter le lien entre la PB et l'immunothérapie oncologique à partir d'un cas clinique.

VIGNETTE CLINIQUE

Un patient de 63 ans, diagnostiqué 4 mois auparavant d'un adénocarcinome pulmonaire, sous traitement de carboplatine, pémétrexed et pembrolizumab, consulte les urgences de dermatologie pour un érythème prurigineux diffus apparu après 5 cycles de traitement oncologique. L'examen clinique montre un exanthème maculo-papuleux touchant 80% de la surface corporelle, associé à des bulles tendues remplies d'un liquide séreux (**figure 1A**). Les anticorps dirigés contre l'antigène de la PB 180 (BP180) reviennent positifs. L'analyse rétrospective du sérum montre la positivité des anticorps anti-BP180 avant le début du traitement oncologique, avec une augmentation rapide par la suite (**figure 1B**). L'histologie montre une bulle sous-épidermique riche en éosinophiles (**figure 1C**). L'immunofluorescence directe met en évidence un dépôt de C3 avec disposition en trait de plume (**figure 1D**). Le diagnostic de PB induite par pembrolizumab est retenu.

Un traitement local par clobétasol en association avec de la prednisone orale à raison de 0,5 mg/kg/j est introduit. Au vu d'une réponse initiale insatisfaisante, la posologie de prednisone est majorée à 1 mg/kg/j, permettant une rémission clinique. La diminution progressive du titre des anticorps anti-BP180 est survenue après 7 semaines de traitement.

PEMPHIGOÏDE BULLEUSE: PATHOGENÈSE

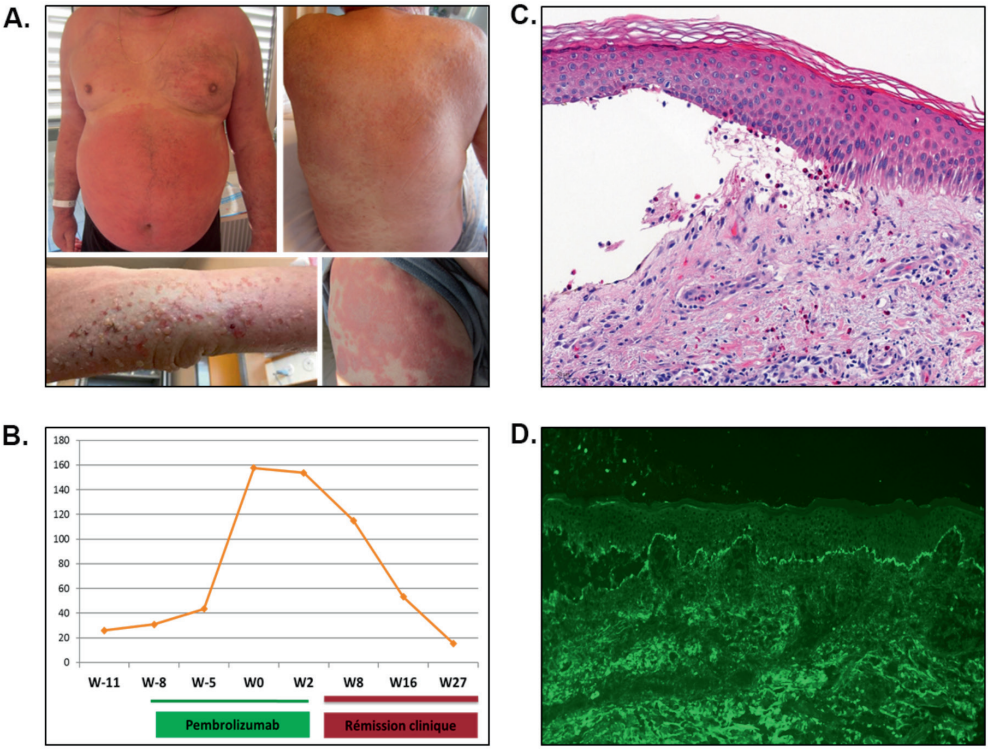
La PB est caractérisée par une réaction immunitaire contre des composants des hémidesmosomes, notamment BP180 et BP230. BP180 (synonymes: BPAG2, collagène type XVII) est une protéine transmembranaire collagénique qui sert à l'adhésion derme-épiderme en se liant avec la laminine-332 de la matrice extracellulaire. BP230 (synonyme: BPAG1) est une protéine cytoplasmique de la famille des plakines impliquée dans l'ancrage des filaments de kératine. La majorité des autoanticorps sont de type IgG (IgG1, IgG3 et IgG4), mais des IgE ou des IgA peuvent être retrouvés.[3-4]

La PB est une maladie à médiation cellulaire sous le contrôle des cellules T helper (Th). Les hypothèses actuelles soutiennent un déséquilibre entre les cellules Th1/Th2 et les cellules T régulatrices (Treg) associé à l'activation du système *toll-like* récepteur (TLR), indépendamment des cellules T. La conséquence est la stimulation des cellules B et la sécrétion d'autoanticorps. Un événement pathogène central est l'activation du complément, qui induit le recrutement de neutrophiles, d'éosinophiles et de macrophages. Par ailleurs, de nombreuses publications mettent en évidence des mécanismes indépendants du complément, notamment la dégranulation mastocytaire médiée par les anticorps de type IgE. En parallèle, la voie Th17 maintient la cascade inflammatoire induite par l'hyperactivité humorale via le recrutement de neutrophiles. L'événement final au niveau tissulaire se traduit

[a]Service de dermatologie, CHUV, 1011 Lausanne
sabine.giroud@chuv.ch | elena.chiticariu@chuv.ch

FIG 1 **Présentation clinique et paraclinique**

A: Aspect clinique: érythème diffus avec nombreuses bulles tendues; B: ELISA: évolution du taux d'anticorps anti-BP180 dans le sérum (U/ml; norme < 9 U/ml); C: Histologie: bulle sous-épidermique riche en éosinophiles, coloration hématoxyline-éosine (HE), grossissement 20 x; D: Immunofluorescence: dépôts de C3 en trait de plume à la jonction dermo-épidermique.



par un excès de protéases (notamment la métalloprotéinase matricielle-9) et d'élastases, responsables du détachement de la membrane basale et la formation de bulles.[4-5]

PRÉSENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

La PB se manifeste habituellement après l'âge de 70 ans et est très rare avant l'âge de 50 ans. La présentation classique associe un prurit sévère et la présence de bulles tendues, de grande taille, remplies d'un liquide séreux, et un exanthème maculo-papuleux ou urticarien. L'apparition des bulles est précédée par un prurit et des lésions eczématiformes ou urticariennes, prodrome qui peut durer plusieurs mois. Les bulles évoluent sous forme d'érosions ou de croûtes et ne laissent pas de cicatrice. Jusqu'à 20% des patients ne présentent pas de bulles typiques. Le signe de Nikolsky, qui correspond à un décollement provoqué par le frottement cutané de la peau saine, spécifique d'une atteinte intraépidermique, est négatif. Les muqueuses sont atteintes dans 10 à 20% des cas. En fonction de la surface de peau touchée, l'atteinte peut mettre en jeu le pronostic vital.[1]

Le diagnostic est confirmé par l'histologie, l'immunofluorescence directe et la sérologie. La biopsie cutanée montre un décollement sous-épidermique sans nécrose et la présence d'un infiltrat inflammatoire riche en éosinophiles. L'immunofluorescence directe réalisée sur une peau périlésionnelle montre un dépôt linéaire d'IgG et/ou de C3 le long de la jonction dermo-épidermique. L'ELISA démontre la présence d'autoanticorps, notamment anti-BP180 ou anti-BP230.[1]

TRAITEMENT

Le traitement de la PB vise à stopper le développement de nouvelles bulles et à permettre une cicatrisation adéquate des lésions présentes, ainsi qu'un contrôle du prurit. Le traitement standard consiste en l'application de corticoïdes topiques de classe IV (propionate de clobétasol à 0,5%) dans les cas légers à modérés, avec ajout d'une corticothérapie orale dans les formes modérées à sévères (prednisone 0,5-1 mg/kg/j).

Un traitement adjuvant en cas de réponse insatisfaisante peut être nécessaire. Dans les atteintes légères à modérées, le traitement de seconde ligne comprend l'introduction de doxycycline ou de dapsone. Dans les cas modérés à sévères, le méthotrexate, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil peuvent être utilisés. L'administration d'immunoglobulines intraveineuses a été décrite. Le rituximab et l'omalizumab sont évoqués, mais ils sont toutefois moins étudiés (**tableau 1**).[4]

POINTS DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE: ANTI-CTLA4 VERSUS ANTI-PD1 ET ANTI-PD-L1

L'immunothérapie antitumorale implique deux points de contrôle immunitaire largement étudiés: l'interaction entre

TABLEAU 1 Recommandations de traitement selon la sévérité de la PB

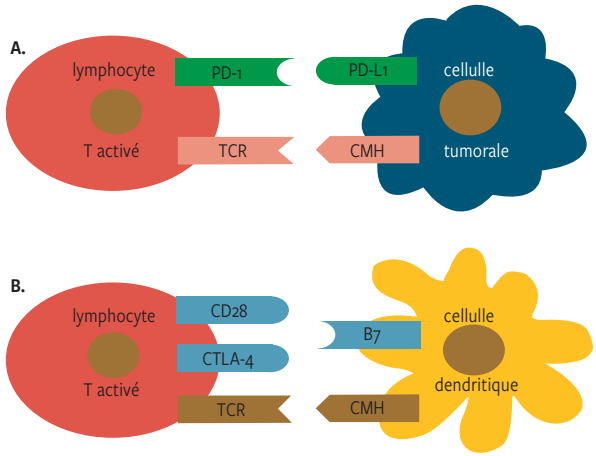
PB: pemphigoïde bulleuse.

Traitements	Posologie	Sévérité de la PB
Traitements de première ligne		
Clobétasol à 0,5% topique	10-30 g/j	Légère à modérée
Stéroïde systémique	0,5-1 mg/kg/j	Modérée à sévère
Traitements de deuxième ligne		
Doxycycline	100 mg 2 ×/j	Légère à modérée
Dapsone	100 mg/j	Légère à modérée
Méthotrexate	15 mg/semaine	Modérée à sévère
Azathioprine	0,5-2 mg/kg/j	Modérée à sévère
Mycophénolate mofétil	35-45 mg/kg/j	Modérée à sévère
Immunoglobulines IV	400 mg/kg/j pour 5 j	Sévère
Rituximab	1 g à J1 et J14 ou 375 mg/m^2/semaine, pendant 4 semaines	Sévère
Omalizumab	300 mg toutes les 2 à 4 semaines	Sévère

Adapté de Miyamoto et coll.[4]

FIG 2 Mécanisme d'action des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire

A: Interaction entre le lymphocyte T activé et la cellule tumorale via la liaison PD-1 et son ligand et la liaison TCR-CMH; B: Interaction entre le lymphocyte T activé et la cellule dendritique via la liaison entre CTLA-4 et B7, costimulée par l'interaction CD28-B7 et TCR-CMH.
PD-1: programmed cell death 1; PD-L1: programmed cell death ligand 1; PD-L2: programmed cell death ligand 2; TCR: récepteur des cellules T; CMH: complexe majeur d'histocompatibilité; CTLA-4 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; B7: CD80 et CD86.



cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) sur les lymphocytes et les récepteurs B7 sur les cellules dendritiques dans les organes lymphoïdes, et l'interaction entre les protéines *programmed cell death 1* (PD-1) sur les cellules T et le *programmed cell death ligand 1* (PD-L1) sur les cellules tumorales.

CTLA-4 est une protéine exprimée par les cellules T activées, qui coexpriment CD28. Ses ligands sont les récepteurs B7-1 (CD80) et B7-1 (CD86), situés sur les cellules présentatrices d'antigène et les cellules Treg. Leur interaction induit une régulation inhibitrice sur les cellules T. Le traitement anti-CTLA-4 empêche donc cette interaction et permet l'activation du système immunitaire contre les cellules tumorales (**figure 2B**).[2,6]

PD-1 est un récepteur exprimé par différentes cellules, notamment par les lymphocytes T activés, mais aussi par les cellules B, les lymphocytes T *natural killer* et les monocytes activés. La protéine PD-1 a deux ligands principaux, PD-L1 et PD-L2. Parmi eux, PD-L1 est exprimé par les cellules T et B, les cellules dendritiques, les macrophages, les cellules souches mésenchymateuses ainsi que d'autres cellules non hématopoïétiques. De plus, de multiples tumeurs développent la capacité d'exprimer PD-L1. Cette voie exerce un effet inhibiteur sur les cellules T, avec comme effet principal une suppression immunitaire. Les cellules malignes deviennent ainsi capables d'échapper à la surveillance immunitaire. L'immunothérapie par anti-PD1 ou anti-PD-L1 bloque donc cette interaction inhibitrice de la cellule tumorale sur les cellules T et restaure la capacité du système immunitaire à réagir contre la tumeur (**figure 2A**).[2,6]

Le premier IPCI qui a changé la prise en charge du mélanome métastatique est l'ipilimumab, un anticorps monoclonal anti-CTLA-4 introduit en 2011. Il est actuellement indiqué dans plusieurs tumeurs, dont le mélanome, le carcinome rénal et le cancer colorectal. Le deuxième anti-CTLA-4, le trémélimumab, est actuellement en phase d'étude clinique. Toutefois, une réponse cliniquement significative est obtenue chez un nombre modeste de patients. Des taux de réponse clinique supérieurs sont obtenus avec les nouveaux anticorps monoclonaux anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et anti-PD-L1 (avélumab, atézolizumab et durvalumab), illustrés dans le **tableau 2**.[6] Le cemiplimab, un nouvel anticorps monoclonal

TABLEAU 2 Immunothérapies disponibles en Suisse et leurs indications selon Swissmedic

CPNPC: carcinome pulmonaire non à petites cellules.

Anticorps	Nom commercial	Indication
Anti-CTLA4		
Ipilimumab	Yervoy	Mélanome, carcinome rénal, carcinome colorectal
Anti-PD1		
Nivolumab	Opdivo	Mélanome, CPNPC, carcinome rénal, lymphome de Hodgkin, carcinome spinocellulaire de la tête et du cou, carcinome urothélial
Pembrolizumab	Keytruda	Mélanome, CPNPC, carcinome spinocellulaire, lymphome de Hodgkin, carcinome urothélial, carcinome rénal
Anti-PD-L1		
Atézolizumab	Tecentriq	CPNPC, carcinome pulmonaire à petites cellules, carcinome urothélial, carcinome mammaire triple négatif
Avélumab	Bavencio	Carcinome de Merkel métastatique
Durvalumab	Imfinzi	CPNPC

anti-PD-1 approuvé dans l'Union européenne pour le traitement du carcinome épidermoïde cutané (aussi nommé carcinome spinocellulaire) au stade avancé, n'est pas encore disponible en Suisse. D'autres thérapies anti-PD-1/PD-L1 sont encore en cours d'étude clinique, parmi elles le tislelizumab, le toripalimab et le spartalizumab.

De nombreux traitements bloquant la voie PD-L1 sont en cours de développement, avec un intérêt pour les petites molécules, dans le but d'augmenter l'efficacité et la biodisponibilité orale, et de diminuer les effets indésirables. Malgré le fait que plusieurs petites molécules soient en cours de développement, seul Ca-170, qui bloque le récepteur PD-L1 et le domaine *V-domain Ig suppressor of T-cell activation* (VISTA), est actuellement en phase d'étude clinique pour diverses tumeurs solides et lymphomes. Des peptides bloquant PD-1 sont également en cours de développement, mais aucun n'a fait l'objet d'études cliniques à ce jour.[6]

IMMUNOTHÉRAPIE ANTITUMORALE ET PEAU

Les effets secondaires dermatologiques de l'immunothérapie surviennent dans 30 à 40% des cas et se manifestent le plus souvent par un prurit, un rash maculo-papuleux ou un vitiligo. Toutefois, d'autres manifestations cutanées ont été rapportées, dont des maladies bulleuses auto-immunes de type PB.[7]

La PB a été décrite chez plus de 40 patients traités par des thérapies anti-PD-1 ou anti-PD-L1.[8-9] Par opposition, seulement deux cas de PB ont été décrits sous anti-CTLA4, dont l'un avait précédemment reçu une thérapie anti-PD1.[10-11] Cette différence n'est pas expliquée, mais un effet de classe semble le plus probable. La Food and Drug Administration a par ailleurs émis un avis d'alerte et de suivi rapproché pour les patients sous pembrolizumab au vu du risque augmenté de PB. La prudence est toutefois nécessaire pour tous les membres de cette classe.

Dans les cas de PB associés aux immunothérapies, le prodrome est constitué d'un rash maculo-papuleux ou urticarien qui survient 7 à 9,5 semaines avant les bulles. La PB se développe en moyenne 23 à 24 semaines après le début de l'immunothérapie, mais elle peut débuter jusqu'à 1,5 an après. Une prédominance masculine est décrite, en contraste avec la PB classique. Le tronc et les membres sont fréquemment atteints et environ 22% des patients présentent une atteinte muqueuse associée.[8] Le traitement est similaire à celui de la PB classique. L'arrêt de l'immunothérapie est nécessaire chez environ 75% des cas.[7]

PB INDUITE PAR LES INHIBITEURS PD1: HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES

Diverses hypothèses sont évoquées quant à la pathogenèse de la PB induite par les inhibiteurs de PD1. La première hypothèse soutient que le blocage du récepteur PD-1 stimule les cellules B et la production d'autoanticorps via les cellules T. Les cellules B expriment le récepteur PD-1, elles peuvent donc aussi être stimulées de manière indépendante.[8]

Une deuxième hypothèse évoque un effet de classe, étant donné que la PB est régulièrement décrite avec les anti-PD1 et que l'association avec les anti-CTLA4 est exceptionnelle. Le mécanisme précis n'est toutefois pas encore compris.[12]

La troisième hypothèse évoque la théorie de l'antigène partagé. Les cellules tumorales expriment des antigènes de la PB, notamment BP180, comme montré dans plusieurs études. L'antigène BP180 libéré après l'apoptose des cellules tumorales induirait donc la production d'autoanticorps, avec réaction croisée contre les hémidesmosomes.[13-14] L'étude de Hasan et coll. montre l'expression du BP180 dans les tumeurs pulmonaires non à petites cellules, corrélée à une meilleure réponse à l'immunothérapie, à une plus longue survie et au développement d'effets secondaires cutanés.[13] BP180 est également exprimé par les cellules de mélanome, mais pas par les mélanocytes normaux,[15] et de nombreux cas de PB paranéoplasiques en association avec le mélanome ont été décrits.

Dans le contexte de ces hypothèses, le cas de notre patient montre que le développement de la PB sous immunothérapie est un processus multifactoriel. Nous mettons en évidence la présence d'anticorps anti-BP180 avant le début du pembrolizumab, qui déclenche probablement la maladie chez un patient prédisposé.

CONCLUSION

La PB est une réaction indésirable non négligeable des immunothérapies. Au vu d'une utilisation de plus en plus fréquente des nouvelles thérapies antitumorales, une augmentation de l'incidence des maladies bulleuses est attendue. Le diagnostic rapide est important, car l'atteinte peut être sévère et engager le pronostic vital. Une prise en charge multidisciplinaire s'impose et l'arrêt de l'immunothérapie est souvent nécessaire.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La pemphigoïde bulleuse est une maladie auto-immune fréquente qui peut être induite par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire
- Les signes cliniques associent un prurit important, un rash maculo-papuleux ou urticarien et des bulles tendues
- Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire étant donné que le pronostic vital peut être engagé, et un arrêt de l'immunothérapie est à discuter en fonction de la sévérité de l'atteinte cutanée

1 *Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. Lancet 2013;381:320-32.
2 Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. Immunol Rev 2010;236:219-42.
3 Perriard J, Jaunin F, Favre B, et al. IgG autoantibodies from bullous pemphigoid (BP) patients bind antigenic sites on both the extracellular and the intracellular domains of the BP antigen 180. J Invest Dermatol 1999;112:141-7.
4 Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. An Bras Dermatol 2019;94:133-46.
5 Genovese G, Di Zenzo G, Cozzani E, et al. New Insights Into the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid: 2019 Update. Front Immunol 2019;10:1506.
6 Picardo SL, Doi J, Hansen AR. Structure and Optimization of Checkpoint Inhibitors. Cancers (Basel) 2019;12.
7 **Lopez AT, Khanna T, Antonov N, Audrey-Bayan C, Geskin L. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. Int J Dermatol 2018;57:664-9.
8 **Zhao CY, Hwang SJE, Consuegra G, Chou S, Fernandez-Penas P. Anti-programmed cell death-1 therapy-associated bullous disorders: a systematic review of the literature. Melanoma Res 2018;28:491-501.
9 Nelson CA, Singer S, Chen T, et al. Bullous pemphigoid after anti-PD-1 therapy: a retrospective case-control study evaluating impact on tumor response and survival outcomes. J Am Acad Dermatol 2020.
10 Hanley T, Papa S, Saha M. Bullous pemphigoid associated with ipilimumab therapy for advanced metastatic melanoma. JRSM Open 2018;9:2054270418793029.
11 Kuwatsuka Y, Iwanaga A, Kuwatsuka S, et al. Bullous pemphigoid induced by ipilimumab in a patient with metastatic malignant melanoma after unsuccessful treatment with nivolumab. J Dermatol 2018;45:e21-e2.
12 Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, et al. Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. Cancer Immunol Res 2016;4:383-9.
13 Hasan Ali O, Bomze D, Ring SS, et al. BP180-specific IgG is associated with skin adverse events, therapy response, and overall survival in non-small cell lung cancer patients treated with checkpoint inhibitors. J Am Acad Dermatol 2019.
14 Berner F, Bomze D, Diem S, et al. Association of Checkpoint Inhibitor-Induced Toxic Effects With Shared Cancer and Tissue Antigens in Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol 2019;5:1043-7.
15 Krenacs T, Kiszner G, Stelkovics E, et al. Collagen XVII is expressed in malignant but not in benign melanocytic tumors and it can mediate antibody induced melanoma apoptosis. Histochem Cell Biol 2012;138:653-67.

* **à lire**
** **à lire absolument**

Borréliose de Lyme vue par le dermatologue, en pratique en 2020

Dr DAVID ALVAREZ MARTINEZ[a], RETO LIENHARD[b], Drs LAURENCE TOUTOUS TRELLU[a] et CHLOÉ ALBERTO[a]

Rev Med Suisse 2020; 16: 629-34

La borréliose de Lyme est une maladie fréquente en Suisse. Elle a beaucoup fait parler d'elle ces dernières années en raison d'un nombre croissant de symptômes qui lui ont été attribués, faisant polémique auprès des spécialistes. Le diagnostic de la maladie de Lyme repose en grande partie sur la reconnaissance des signes cutanés qui seuls sont spécifiques. Malgré les progrès scientifiques, le diagnostic microbiologique reste toujours délicat, et les tests sérologiques utilisés actuellement ne permettent pas de faire la distinction entre une infection active et une cicatrice sérologique. Dans cet article, nous décrivons les différentes manifestations cliniques et la prise en charge diagnostique et thérapeutique selon les stades d'évolution de la maladie.

Lyme Borreliosis in 2020 practice, from a dermatological point of view

Lyme borreliosis is a frequent disease in Switzerland. Due to the increasing number of symptoms attributed to this infection, the diagnostic is often controversy between different specialists and is often a subject of discussion. The diagnostic of Lyme disease lays particularly on the knowledge of cutaneous signs which are the only specific. Despite recent scientific progress, microbiological diagnostic is still delicate and serological tests currently used do not differentiate between an active infection versus a serological marker. Here we describe the different clinical presentations of Lyme disease diagnosis and management procedures according to stages of evolution.

INTRODUCTION

La maladie de Lyme ou borréliose de Lyme est une zoonose liée à une infection par une bactérie, du genre *Borrelia*, transmise par une tique. C'est la première maladie à transmission vectorielle dans l'hémisphère Nord. L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) estime que 10000 nouvelles personnes, soit 0,1% de la population, contractent une borréliose chaque année en Suisse.[1] La maladie provoque initialement une atteinte cutanée, le plus souvent au point de piqûre de la tique, puis après dissémination hématogène, des atteintes d'autres organes comme le système nerveux, le cœur et les articulations, principalement. Le diagnostic de la maladie de Lyme repose en grande partie sur la reconnaissance des signes cutanés, qui seuls sont spécifiques.

[a]Service de dermatologie, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14
[b]Laboratoire Borrelia, CNRT, ADMed Microbiologie, 2300 La Chaux-de-Fonds
david.alvarezmartinez@hcuge.ch | reto.lienhard@ne.ch
laurence.trellu@hcuge.ch | chloe.alberto@hcuge.ch

Cet article se concentrera principalement sur la clinique cutanée, avec une revue des tests diagnostiques et des traitements en fonction du stade d'évolution de la maladie.

LA BACTÉRIE

La bactérie, *Borrelia burgdorferi* (*B. b.*) *sensu lato*, fait partie de la famille des spirochètes. Il en existe de multiples espèces, dont les quatre pathogènes les plus fréquentes en Suisse sont *B. b. sensu stricto*, *B. garinii*, *B. bavariensis* et *B. afzelii*. Si l'érythème migrant peut résulter de l'infection par chacune de celles-ci, la plupart des espèces ont un tropisme particulier pour certains organes. La bactérie est d'abord stockée dans les intestins des tiques avant de remonter jusqu'aux glandes salivaires. Elle est ensuite injectée dans l'hôte, animal ou humain, lors du repas de la tique. Pour qu'elle puisse inoculer le pathogène, la tique doit rester attachée au minimum 16 heures.

LA TIQUE

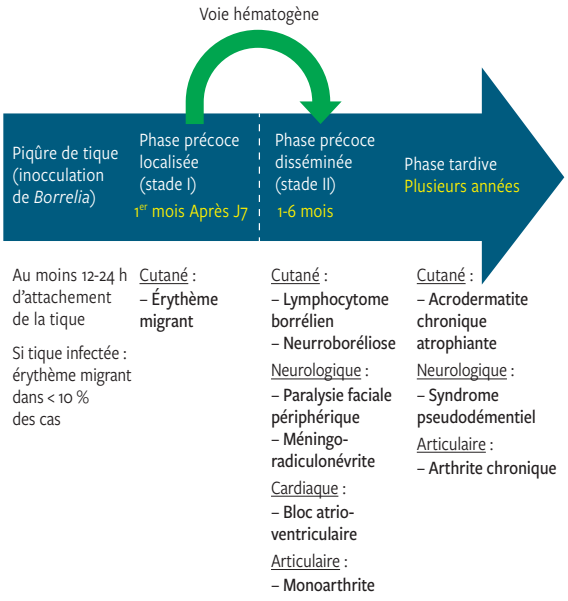
Les borrélioses de Lyme sont transmises à l'homme par une piqûre de tique. Les tiques responsables de la transmission des borrélies font partie du genre *Ixodes*; l'espèce *I. ricinus* étant la plus répandue en Suisse. La vie d'une tique se divise en trois stades: larve, nymphe et adulte mâle ou femelle. Ces deux derniers stades surtout transmettent la maladie. Entre 5 et 30% (jusqu'à 50% par endroits) des tiques sont infectées en Suisse, rendant le risque de transmission à l'homme en cas de morsure par une tique en zone d'endémie relativement faible, de l'ordre de 1 à 5%.[2]

Les tiques sont principalement actives au printemps et en été, comme le montrent les déclarations des piqûres de tiques (Sentinella). Elles se trouvent principalement dans des prairies avec de hautes herbes, en forêt ou en montagne jusqu'à 1600 mètres d'altitude en Suisse.[3-4] Les petits et grands mammifères ainsi que les oiseaux sont les principaux réservoirs, l'homme étant un hôte accidentel.

MANIFESTATIONS CUTANÉES

La maladie de Lyme peut se manifester par une atteinte de plusieurs organes, mais seuls les signes cutanés sont spécifiques. Ils varient selon le stade de la maladie.[5] On distingue trois stades: la phase précoce localisée (stade I), la phase précoce disséminée (stade II) et la phase tardive/chronique (stade III), associées à une présentation clinique différente

FIG 1 **Chronologie de l'évolution de la maladie de Lyme**



Adapté d'un schéma de Cédric Lenormand.

(**figure 1**). Le passage d'une phase à l'autre n'est pas systématique. La maladie de Lyme débute dans la plupart des cas (60 à 90% des cas) par un érythème migrant. En l'absence de traitement, un sujet atteint d'érythème migrant peut guérir ou développer les autres signes de la maladie.

Érythème migrant (stade I)

L'érythème migrant apparaît dans le premier mois suivant la piqûre d'une tique infectée, en moyenne 7 jours après. On notera qu'il peut très bien apparaître à distance de la piqûre de tique *remarquée*, étant donné que les piqûres ne sont pas toutes vues par le patient.

L'érythème migrant se manifeste par une macule arrondie érythémateuse, de croissance annulaire et centrifuge, de taille variable, avec parfois une papule centrale inflammatoire à l'endroit de la piqûre. La lésion est asymptomatique. On observe le plus souvent une guérison centrale avec éclaircissement progressif du centre de la lésion et persistance d'un anneau maculeux périphérique (**figure 2**). De nombreuses variantes sont cependant possibles: dans 30% des cas, le centre ne s'éclaircit pas et la lésion reste entièrement érythémateuse (aspect non annulaire) (**figure 3**); parfois plusieurs anneaux concentriques peuvent coexister, donnant un aspect polycyclique.

On note toujours une extension progressive et, en cas de doute diagnostique, il faut mesurer la lésion et la recontrôler 48 heures plus tard pour s'assurer de son caractère évolutif. L'érythème migrant se situe préférentiellement aux endroits où les tiques se nourrissent: au niveau des membres inférieurs. Toutefois, le visage est souvent atteint chez les enfants.

Des signes généraux de type asthénie, céphalées, arthromyalgies et plus rarement fièvre, peuvent être associés dans 30% des cas.[5]

La lésion se résout spontanément en quelques jours à semaines, même en l'absence de traitement, et disparaît plus rapidement, en quelques jours, après traitement antibiotique.

Érythème migrant multiple (stade II)

L'érythème migrant multiple survient suite à une dissémination par voie hématogène des bactéries, quelques jours à quelques semaines après l'érythème migrant. Il se présente sous forme de multiples plaques maculeuses érythémateuses

FIG 2 **Érythème migrant annulaire**

© 2020, *StatPearls Publishing LLC.*

FIG 3 **Érythème migrant en plaque**

Photo du service de dermatologie et vénérologie, HUG.

arrondies ou annulaires, éparses sur les membres et le tronc. Les signes généraux sont plus marqués et plus fréquents.

Lymphocytome borrélien (stade II)

Le lymphocytome borrélien survient quelques semaines à quelques mois après la piqûre de tique. Il est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte. La présentation clinique la plus fréquente est la forme nodulaire, avec apparition de nodules, qui peuvent être uniques (le plus souvent) ou multiples, rouges ou bruns, fermes, indolores et parfois prurigineux (**figure 4**). Ces nodules siègent typiquement sur le lobe de l'oreille, l'aréole mammaire et parfois au niveau du scrotum. Il n'y a pas de signes généraux associés, mais on retrouve fréquemment une adénopathie satellite. Les lésions augmentent progressivement de taille pendant quelques mois, avant de disparaître spontanément sans séquelles, mais peuvent récidiver.

Acrodermatite chronique atrophiante (stade III)

L'acrodermatite chronique atrophiante apparaît à un stade tardif de la maladie de Lyme, après plusieurs mois, voire des années après l'infection. Elle se manifeste principalement chez les personnes âgées, avec une nette prédominance chez le sexe féminin. Le début est insidieux, avec apparition progressive d'une tuméfaction érythémateuse siégeant principalement sur la face d'extension des extrémités (**figure 5A**). L'érythème est initialement rosé, puis se renforce, jusqu'à devenir rouge brique, violacé, et s'étend notamment en regard des articulations (**figure 5B**). Puis les lésions évoluent vers une atrophie dermo-épidermique qui se caractérise cliniquement par une peau brillante, associée à une transparence de l'épiderme, avec visibilité anormale du réseau veineux superficiel. Puis la peau s'indure. L'atteinte isolée d'un membre est fréquente, mais les lésions peuvent aussi se développer de manière bilatérale. Des signes généraux peuvent s'y associer, comme une asthénie, des neuropathies périphériques, des atteintes cardiaques et articulaires.

FIG 4 Lymphocytome borrélien du lobe de l'oreille

Photo du service de dermatologie et vénérologie, HUG.

MANIFESTATIONS SYSTÉMIQUES

Si l'infection à *Borrelia* n'est pas traitée précocement, elle peut se disséminer par voie hématogène et être responsable

FIG 5 Acrodermatite chronique atrophiante

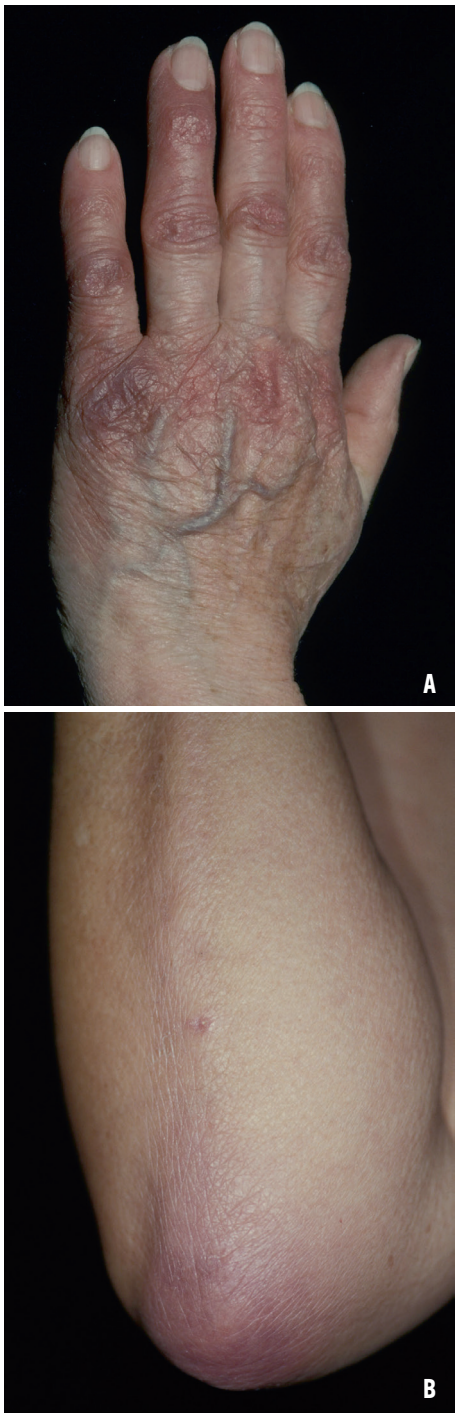


Photo du service de dermatologie et vénérologie, HUG.

de diverses manifestations systémiques, en fonction de l'espèce en cause. Ces atteintes d'organes peuvent survenir précocement, dans les premiers mois d'évolution de la maladie, ou plus tardivement, après des années d'évolution.[5]

Une atteinte du système nerveux central ou périphérique se manifeste par des tableaux cliniques différents selon qu'elle survienne précocement ou tardivement. La neuroborréliose précoce (stade II) survient principalement dans les 6 premiers mois; elle peut se manifester par une atteinte des paires crâniennes (paralysie faciale) ou par une méningo-radiculonévrite douloureuse, souvent associées à des céphalées et une asthénie. La neuroborréliose est à rechercher dans le bilan d'une paralysie faciale, surtout en cas de survenue en été et à l'automne, et de notion/risque de piqûres de tique dans les mois précédents. La neuroborréliose tardive (stade III), survenant après plusieurs années d'évolution de la maladie, est rare; elle peut se présenter sous forme d'un syndrome pseudo-démentiel, de céphalées et de troubles cognitifs (encéphalomyélite chronique, encéphalite) ou de polyneuropathie sensitive asymétrique. À ce stade, la ponction lombaire met toujours en évidence des signes d'activité de la maladie.

D'autres atteintes, notamment cardiaques et articulaires, peuvent aussi survenir précocement après quelques mois d'évolution, ou plus tardivement, au bout de plusieurs années. L'atteinte cardiaque se manifeste principalement par des troubles du rythme (bloc atrioventriculaire) et doit conduire à la mesure de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, et à la réalisation d'un électrocardiogramme au moindre doute. L'atteinte articulaire se manifeste essentiellement par une monoarthrite subaiguë récidivante des grosses articulations (genou le plus souvent), et peut évoluer vers des arthrites chroniques.

DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE

Il y a peu d'outils de diagnostic microbiologique à disposition. En effet, la bactérie est difficilement mise en évidence dans les tissus lors d'une biopsie cutanée. La culture est peu sensible, longue, difficile et coûteuse. Actuellement, le diagnostic microbiologique repose principalement sur la sérologie.

Sérologie

La recherche sérologique d'anticorps IgM (immunoglobulines M) et IgG spécifiques de *Borrelia burgdorferi s.l.* se fait en deux temps. Dans un premier temps, un test ELISA sera réalisé à but de dépistage, avec une très bonne sensibilité, mais une spécificité moindre (réactions croisées fréquentes avec d'autres agents infectieux ou pathologies dysimmunitaires). Afin d'augmenter la spécificité, un test de confirmation par immunoblot sera nécessaire en cas de positivité de l'ELISA. Cependant, il n'existe pas de standardisation de ces tests et l'immunoblot présente une complexité technique et une lecture subjective (contrôle visuel).

À noter que l'interprétation du résultat de la sérologie dépend du stade d'évolution de la maladie, car elle reste négative les premières semaines, et se positive durant les 3 premiers mois d'évolution. Au-delà de 3 mois d'évolution, la sérologie sera toujours positive. Ainsi, lors de la piqûre de tique, la sérologie sera négative est n'est donc pas utile. De même, lors de la phase d'érythème migrant, moins de 50% des sérologies vont être positives; cet examen est donc inutile à ce stade (le diagnostic est clinique). Au cours des érythèmes migrants multiples et des lymphocytomes, la positivité de la sérologie varie entre 50 et 80%, alors que lors de la phase d'acrodermatite chronique atrophiante, elle est toujours positive. Lors des neuroborrélioses, la sérologie peut être négative en phase précoce, d'où l'intérêt d'effectuer une ponction lombaire pour étude du LCR à ce stade (mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'anticorps IgM et/ou IgG spécifiques anti-*Borrelia*, d'une pléiocytose et d'un taux de chémokine CXCL13 > 250 ng/l). Lors des arthrites de Lyme, la sérologie est toujours positive.

La sérologie (IgG et IgM) reste positive au long cours chez un nombre élevé de patients malgré la guérison de la maladie. Si la sérologie est positive pour des IgG et/ou IgM en l'absence de manifestations cliniques évocatrices, il s'agit très probablement d'une «cicatrice sérologique» témoignant d'une exposition aux borrélies. Cette méthode ne permet donc pas de distinguer une infection active d'une exposition passée.

Anticorps anti-VlsE

Depuis quelques années, des tests peuvent détecter une nouvelle protéine, la protéine *Variable Like-protein Sequence Expressed* (VlsE), une lipoprotéine de surface très immunogène exprimée par les borrélies. Les épitopes contenus dans cette protéine VlsE, et plus précisément l'épitope immunodominant C6 qui correspond à la 6e région invariable (IR6), provoquent une réponse auto-immune précoce.

Les nouveaux tests immunoenzymatiques (*enzyme immunoassay* (EIA)) incluant ces antigènes permettraient d'augmenter la spécificité. Cependant, deux grandes études ont montré que les tests actuels (ELISA, suivi d'un Western blot) gardaient une spécificité de 99,5% par rapport à l'utilisation seule du test commercialisé avec l'antigène C6 (spécificité de 98,9%, p = 0,05 dans la 1re étude[6], et de 98,4%, p = 0,01 dans la 2e étude).[7]

D'autres études ont montré que la combinaison de deux tests EIA, dont un contenant les antigènes anti-VlsE, avait une spécificité équivalente aux deux tests conventionnels, mais serait plus sensible, notamment dans la phase précoce de la maladie de Lyme[8-10].

La combinaison de tests EIA de nouvelle génération semble prometteuse dans le futur. La principale limite de ce test est qu'il ne permet pas non plus de distinguer une infection active d'une cicatrice sérologique.

Au laboratoire Borrelia du Centre national de référence pour les maladies transmises par les tiques (CNRT), une surveillance quantitative des IgG anti-VlsE sur des sérums en parallèle permet de suivre la réponse au traitement de patients se plaignant de récidives. Une diminution significative (> 20%) 2 mois après la fin de l'antibiothérapie est attendue. Cette surveillance permet aussi de documenter les possibles réinfections, rarement et difficilement documentées cliniquement.

PCR Borréliose

L'identification de *Borrelia* par PCR n'est pratiquée que dans peu de centres.[11] La sensibilité de ce test est quasi nulle dans le sang, faible dans le liquide céphalorachidien (10-30%) et sur la biopsie cutanée (40 à 70%). En revanche, elle est meilleure dans le liquide articulaire (un peu plus de 70%), la PCR est donc surtout utilisée en cas de suspicion d'arthrites de Lyme.[12] Par contre, comme pour les autres tests, une positivité ne signe pas forcément une infection active. Pour cela, les prélèvements envoyés au CNRT sont mis en culture afin d'isoler les borrélies et mettre en évidence l'activité, même si la sensibilité n'est pas très élevée.[3]

Quels tests pour quelles situations cliniques?

En fonction du stade d'évolution de la maladie, les examens recommandés varient. On peut ainsi se baser sur la clinique, la sérologie seule, la sérologie avec une biopsie cutanée, ou la sérologie associée à une ponction lombaire/articulaire. Ceci est résumé dans le **tableau 1**.

TRAITEMENTS

Le traitement de première intention de la maladie de Lyme est une antibiothérapie par doxycycline, 100 mg 2 x/j (si âge > 8 ans). En fonction des manifestations cliniques, la posologie et la durée du traitement peuvent varier. Le tout est résumé dans le **tableau 2**.[5,13-15]

Le suivi du traitement se base sur la clinique. L'évolution peut être lentement favorable, notamment si le traitement a été instauré tardivement. Il n'y a pas d'intérêt à réaliser un contrôle sérologique, les IgM et IgG pouvant rester positives au long cours.

MESURES DE PRÉVENTION

La première mesure de prévention consiste en une protection vestimentaire (habits couvrant tout le corps et de couleur claire afin de mieux repérer les tiques avant qu'elles ne piquent) lors de balades en prairies avec de hautes herbes, en forêt et en bordure de chemins en dessous de 1600 mètres d'altitude. Il est également souhaitable d'appliquer des sprays répulsifs anti-tiques contenant du diéthyltoluamide (DEET)[16]. De plus, un examen minutieux des téguments à la recherche d'éventuelles tiques est à faire au retour de promenade. En cas de mise en évidence d'une tique, il faut la retirer immédiatement avec une pince ou un tire-tiques en la saisissant juste au-dessus de la peau ou par un mouvement de rotation. Il n'est alors pas nécessaire d'administrer une antibioprophylaxie, ni d'effectuer une sérologie (qui serait négative à ce stade).

TABLEAU 1 Tests diagnostiques en fonction de la présentation clinique

Situations cliniques	Tests diagnostiques	Remarques
Érythème migrant	Aucun, le diagnostic est **clinique**	La sérologie est le plus souvent négative (> 50% des cas)
Érythème migrant multiple	Aucun, le diagnostic est **clinique**	La sérologie est le plus souvent négative
Lymphocytome borrélien	Sérologie et biopsie cutanée pour histologie, culture et PCR	La sérologie peut être négative lors de la phase précoce (< 30% des cas) La PCR sur biopsie cutanée est positive dans 40 à 70% des cas
Acrodermatite chronique atrophiante	Sérologie et biopsie cutanée pour histologie, culture et PCR	La sérologie est toujours positive
Neuroborréliose	Sérologie et ponction lombaire	La sérologie peut être négative lors de la phase précoce. La ponction lombaire démontre une synthèse intrathécale d'Ig anti-*Borrelia* et une pléiocytose La PCR dans le LCR est positive dans 10 à 30% des cas
Arthrite de Lyme	Sérologie et ponction articulaire pour PCR	La sérologie est toujours positive. Le liquide articulaire est peu inflammatoire La PCR dans le liquide articulaire est positive dans > 70% des cas

TABLEAU 2 Traitements en fonction du stade d'évolution de l'infection

SNC: système nerveux central.

Situations cliniques	Traitement oral	Traitements alternatifs
Érythème migrant, érythème migrant multiple	Doxycycline 100 mg 2 x/j pendant 14 jours	Amoxicilline 500 mg-1 g 3 x/j pendant 14-21 jours, azithromycine 500 mg 1 x/j pendant 7-10 jours
Lymphocytome borrélien	Doxycycline 100 mg 2 x/j pendant 21 jours	Amoxicilline, azithromycine
Acrodermatite chronique atrophiante	Doxycycline 100 mg 2 x/j pendant 28 jours	Ceftriaxone 2 g 1 x/j ou céfuroxime 500 mg 2 x/j pendant 28 jours
Neuroborréliose < 6 mois	Doxycycline 200 mg 1 x/j pendant 14 jours	Ceftriaxone 2 g 1 x/j pendant 14 jours
Neuroborréliose > 6 mois	Doxycycline 100 mg 2 x/j ou 200 mg 2 x/j en cas d'atteinte du SNC pendant 21 jours	Ceftriaxone 2 g 1 x/j pendant 21 jours
Arthrite de Lyme	Doxycycline 100 mg 2 x/j pendant 30 à 60 jours	Ceftriaxone 2 g 1 x/j, amoxicilline 500 mg-1 g 3 x/j pendant 30 à 60 jours

Il n'existe pas de vaccin contre la borréliose, contrairement à la méningo-encéphalite verno-estivale également transmise par des tiques.[3-4]

PRONOSTIC

Le pronostic des patients présentant des manifestations cutanées est bon, avec la disparition de l'érythème en moins de 21 jours chez 98% de ceux atteints d'un érythème migrant multiple.[17] Concernant la neuroborréliose, une étude[18] a montré que sur 2067 patients ayant présenté une neuroborréliose, en comparaison d'une cohorte témoin de 20670 patients, il n'y avait pas de différence à 5 ans en termes de mortalité et de morbidité. En ce qui concerne les patients atteints d'arthrite de Lyme, une étude[19] sur 35 sujets avec arthrite de Lyme a montré une évolution vers une guérison complète chez 71% des patients, 17% ont présenté une persistance de douleurs locales résiduelles, et 8,5% ont développé une oligo/polyarthrite inflammatoire ou encore un syndrome douloureux chronique.

D'autre part, la borréliose a été incriminée dans la persistance de nombreux symptômes chroniques peu spécifiques, comme une asthénie, des douleurs chroniques migratrices, des céphalées, etc.[20] Cependant, plusieurs études contrôlées versus placebo ont montré qu'une antibiothérapie prolongée n'avait pas une efficacité supérieure au placebo pour induire la régression de ces symptômes, suggérant que la borréliose n'en serait pas la cause.[21-22]

La maladie de Lyme n'est pas immunisante, une réinfection est donc possible.

CONCLUSION

La borréliose de Lyme est une maladie fréquente en Suisse. Une piqûre de tique n'est pas forcément synonyme de maladie de Lyme: après une morsure de tique, le risque de développer une maladie de Lyme est relativement faible, inférieur à 5%. Seuls les signes cutanés sont spécifiques. Le diagnostic microbiologique repose sur la sérologie, mais il faut faire attention à l'interprétation de celle-ci en fonction du stade d'évolution de la maladie. La sérologie est positive dans moins de 50% des cas lors de l'érythème migrant, elle est donc inutile à ce stade. Le traitement de première intention est une antibiothérapie par doxycycline, dont la posologie et la durée varient en fonction des manifestations cliniques. L'infection à *Borrelia* n'est pas immunisante, une réinfection est par conséquent possible.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Après une morsure de tique, le risque de développer une maladie de Lyme est relativement faible, inférieur à 5%
- Il ne faut pas réaliser de contrôle sérologique sans clinique évocatrice de maladie de Lyme
- Une sérologie positive sans manifestation clinique indique seulement une exposition aux borrélies et ne permet pas de conclure quant à l'activité de la maladie. D'autre part, cette séropositivité ne justifie pas la mise en place d'une antibiothérapie
- De nouveaux tests immunoenzymatiques permettent d'améliorer la spécificité et la sensibilité de la sérologie, mais ne distinguent toujours pas les différentes phases d'évolution de la maladie, ni une infection active d'une cicatrice sérologique
- L'infection à *Borrelia* n'est pas immunisante, une réinfection est donc possible

1 OFSP, Office fédéral de la santé publique. Borréliose/Maladie de Lyme [En ligne]. Disponible sur : www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/borreliose-lyme-krankheit.html
2 Huegli D, Moret J, Rais O, et al. Prospective study on the incidence of infection by Borrelia burgdorferi sensu lato after a tick bite in a highly endemic area of Switzerland. Ticks Tick Borne Dis 2011;2:129-36.
3 Laboratoire Spiez – Centre national de référence pour les maladies transmises par les tiques (CNRT) [En ligne]. Disponible sur : www.labor-spiez.ch/fr/die/bio/frdiebionrz.htm
4 zecke-tique-tick.ch.
5 Evison J, Aebi C, Francioli P, et al. Diagnostic et traitement de la borréliose de Lyme chez l'adulte et l'enfant: recommandations de la Société suisse d'infectiologie. Rev Med Suisse 2006;9.
6 *Wormser GP, Schriefer M, Aguero-Rosenfeld ME, et al. Single-tier testing with the C6 peptide ELISA kit compared with two-tier testing for Lyme disease. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;75:9-15.
7 *Branda JA, Linskey K, Kim YA, Steere AC, Ferraro MJ. Two-tiered antibody testing for Lyme disease with use of 2 enzyme immunoassays, a whole-cell sonicate enzyme immunoassay followed by a VlsE C6 peptide enzyme immunoassay. Clin Infect Dis 2011;53:541-7.
8 **Branda JA, Body BA, Boyle J, et al. Advances in Serodiagnostic Testing for Lyme Disease Are at Hand. Clin Infect Dis 2018;66:1133-9.
9 **Marques AR. Revisiting the Lyme Disease Serodiagnostic Algorithm: the Momentum Gathers. J Clin Microbiol 2018;56.
10 **Arumugam S, Nayak S, Williams T, et al. A Multiplexed Serologic Test for Diagnosis of Lyme Disease for Point-of-Care Use. J Clin Microbiol 2019;57.
11 Lienhard R. Quelle est l'utilité de la sérologie de Lyme ? Rev Med Suisse 2015;11:1830-4.
12 Marques AR. Laboratory diagnosis of Lyme disease: advances and challenges. Infect Dis Clin North Am 2015;29:295-307.
13 Jaulhac B, Saunier A, Caumes E, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. Med Mal Infect 2019;49:335-46.
14 Gocko X, Lenormand C, Lemogne C, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies. Med Mal Infect 2019;49:296-317.
15 Guidelines. Disponible sur : ssi.guidelines.ch/
16 Stupica D, Maraspin V, Bogovic P, et al. Comparison of Clinical Course and Treatment Outcome for Patients With Early Disseminated or Early Localized Lyme Borreliosis. JAMA Dermatol 2018;154:1050-6.
17 Obel N, Dessau RB, Krogfelt KA, et al. Long term survival, health, social functioning, and education in patients with European Lyme neuroborreliosis: nationwide population based cohort study. BMJ 2018;361:k1998.
18 Grillon A, Scherlinger M, Boyer P-H, et al. Characteristics and clinical outcomes after treatment of a national cohort of PCR-positive Lyme arthritis. Semin Arthritis Rheum 2019;48:1105-12.
19 Chenal R, Favrat B, De Vallière S. Maladies transmises par les tiques en 2019 : entre fausses croyances et bonnes pratiques. Rev Med Suisse 2019;15:1721-5.
20 Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ, et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. N Engl J Med 2016;374:1209-20.
21 Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? Neurology. 2003;60:1916-22.
22 Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med 2001;345:85-92.

* **à lire**
** **à lire absolument**

Publireportage

Découvertes récentes: l'urée est bien plus qu'un hydratant naturel de la peau[1]

NOUVEAU
tous les produits Excipial® U de 500 ml **sont admis par les caisses**

L'urée compte parmi les facteurs naturels d'hydratation de la peau (natural moisturizing factors, NMF). Mais des découvertes récentes montrent qu'elle ne fait pas qu'hydrater la peau: elle contribue aussi à réguler la fonction de barrière de la peau, les défenses cutanées et les mécanismes d'hydratation. L'urée facilite aussi l'absorption des principes actifs des médicaments par la peau, et, à concentrations plus élevées, elle déploie des effets kératolytiques. Pour son usage thérapeutique, il est nécessaire de tenir compte de la galénique et du taux d'urée de la préparation, ainsi que de la santé cutanée du patient.

L'urée - aussi polyvalente qu'un couteau suisse

Des études récentes montrent[1] que l'action de l'urée présente dans les produits de soin cutané va bien au-delà de la seule hydratation de la peau: grâce à la modulation de l'expression des gènes, elle agit également en régulatrice des défenses naturelles et des mécanismes d'hydratation de la peau:

- **«Humectante» (hydratante),** c.-à-d. qu'elle capte les molécules d'eau et augmente encore la capacité de fixation de l'eau dans la couche cornée.
- **Maintient la fonction de barrière de la peau:** en s'accumulant à l'intérieur de la bicouche lipidique de la membrane des kératinocytes, l'urée améliore l'élasticité et protège contre les pertes hydriques transépidermiques.
- **Maintient les mécanismes cutanés de défense et d'hydratation** grâce à la modulation de l'expression des gènes.
- **Adoucissante et desquamante, kératolytique à concentrations plus élevées (plus de 20 %):** c'est ce qui explique aussi la meilleure absorption des principes actifs comme les anti-inflammatoires ou les antimycotiques, lorsqu'ils sont appliqués avec l'urée.
- **Effet antiprurigineux:** le mécanisme exact à l'origine de cet effet de l'urée n'est pas connu, mais on suppose qu'il pourrait être indirectement lié à la meilleure hydratation de la peau.

Le véhicule détermine la durée d'action de l'urée

Dans les produits de soin cutané, l'activité de captage de l'eau par l'urée dépend en partie de l'émulsion utilisée. Il est possible d'obtenir une action hydratante plus intense et de plus longue durée avec, par exemple, une émulsion eau-dans-huile (Excipial® U Lipolotion, 4 % d'urée). Avec un taux de pénétration lent mais élevé de l'urée, il est possible d'atteindre les couches les plus profondes de la peau, et celle-ci reste hydratée pour 16 heures au moins.[2] L'utilisation systématique de produits contenant de l'urée peut prolonger la phase sans rechute des maladies de la peau.[3]

Protection et soin des peaux sèches et sensibles avec l'urée comme principe actif (NMF)

- **Excipial® U Hydrolotion**[4]
  Contient 2 % d'urée, émulsion H/E. Hydrate et rafraîchit légèrement.
- **Excipial® U Lipolotion avec ou sans parfum**[4]
  Contient 4 % d'urée, émulsion E/H. Hydratation longue durée (env. 16 heures).[4]
- **Nutraplus® Crème et Lotion**[5]
  Contient 10 % d'urée, émulsion H/E. Hydratant, antiprurigineux et desquamant.

Excipial® – une gamme de soins médicaux aussi individuelle que la peau de vos patients.

Références: 1. Friedman AJ, von Grote EC, Meckfessel MH. Urea: A Clinically Oriented Overview from Bench to Bedside. J Drugs Dermatol 2016 May 1;15(5):633-9. Review. PubMed PMID: 2716827; **2.** Wohlrab, Einfluss des Harnstoffgehaltes unterschiedlicher Emulsionen auf die Wassedrbindungskapazität der menschlichen Hornschicht. H+G. Zeitschrift für Hautkrankheiten, 1991; 66(5): 390-395. **3.** Akerstrom et al., Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. Acta Derm Venereol, 2015; 95(5): 587-92. **4.** Informations destinées aux patients Excipial® U, www.swissmedicinfo.ch, mise à jour février 2011. **5.** Information professionnelle Nutraplus®, www.swissmedicinfo.ch, mise à jour août 2014.

Excipial® U Hydrolotion, U Lipolotion
C: U Hydrolotion: Ureum 20 mg/ml, teneur en lipides 11%. U Lipolotion avec/sans parfum: Ureum 40mg/ml, teneur en lipides 36%. **I:** Protection et soin de la peau sensible ou légèrement enflammée: U Hydrolotion convient aux peaux normales ou légèrement sèches, U Lipolotion aux peaux sèches ou très sèches. Traitement alterné avec des corticostéroïdes topiques. **PO:** Application 2 – 3x/jour. **CI:** Hypersensibilité à l'un des composants. Ne pas appliquer sur des blessures ou des plaies ouvertes. Application chez les nourrissons. **EI:** Irritation, rougeur, desquamation persistante. **IA:** Pas connue. **G/A:** Application sans restrictions. Les restes de lotion doit être enlevés du mamelon avant allaitement. **P:** Lotion, flacons de 200ml (LS) et 500ml (LS). **Liste D. Titulaire de l'autorisation:** Galderma SA, CH-6330 Cham. Pour de plus amples informations consulter www.swissmedicinfo.ch. **Mise à jour:** Février 2011.

Nutraplus® Crème/Lotion
C: *Crème, lotion:* Ureum 100mg/g. Excipients *crème:* propyleneglycolum; E 216, E 218 excipiens ad unguentum; Excipients *lotion:* alcoholes adipis lanae acetylati; E216, E 218, excipiens ad emulsionem. **I:** Traitement de la peau sèche (p.ex. névrodermite ou ichtyose), ou comme traitement d'appoint d'une corticothérapie. **PO:** Appliquer en couche mince et masser une à plusieurs fois par jour sur les parties atteintes. La durée d'utilisation est fixée de manière individuelle, pas limitée dans le temps. Nutraplus peut également être utilisé chez les enfants en bas âge, les enfants et les adolescents. **CI:** hypersensibilité connue à l'un des constituants. **PR:** Tout contact avec les yeux et les muqueuses est à éviter. Utiliser avec précaution sur la peau lésée ou enflammée ainsi que sur le visage. **IA:** Lors de l'application simultanée d'autres topiques, le carbamide peut favoriser la libération des substances actives à partir de leur véhicule et accélérer ainsi leur pénétration dans la peau. **EI:** Réactions d'hypersensibilité aux composants ou irritations cutanées. **G/A:** L'application durant la grossesse requiert de la prudence Cependant il n'y a pas de signes indicateurs d'un risque lors de l'application externe de carbamide pendant la grossesse ou l'allaitement. **P:** Nutraplus® Crème: tube à 100 g / Nutraplus® Lotion: flacon à 200 ml. **Liste D, LS. Titulaire de l'autorisation:** Galderma SA, CH-6330 Cham. Pour de plus amples informations consulter www.swissmedicinfo.ch. **Mise à jour:** Août 2014.

CH/EXC/0008/0120
1009055

GALDERMA

Galderma SA, CH-6330 Cham

Angiodermite nécrotique : un ulcère à connaître

Drs DAMIEN PASTOR[a] et LAURENCE TOUTOUS TRELLU[a]

Rev Med Suisse 2020; 16: 636-9

L'angiodermite nécrotique ou ulcère de Martorell est une cause souvent méconnue d'ulcère chronique des membres inférieurs, pouvant conduire à un retard de prise en charge. Au travers d'un cas clinique typique, nous discutons des hypothèses physiopathologiques et de la prise en charge diagnostique et thérapeutique. La biopsie cutanée permet d'éliminer les diagnostics différentiels. Le traitement est spécifique et repose sur un contrôle de la douleur, la recherche et le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire avant d'entreprendre une greffe cutanée de peau mince.

Martorell hypertensive ischemic ulcer: an atypical wound to know

Martorell hypertensive ischemic ulcer is often an unrecognized cause of chronic leg ulcer and may result in a delayed management. We describe a typical case report with clinical key features for diagnosis and therapeutic management. Pathophysiology and main differential diagnosis are discussed. Skin biopsy can be used to rule out differential diagnosis. Management should be focused on pain control, evaluation and treatment of cardiovascular risks before performing a skin graft.

INTRODUCTION

Les ulcères des membres inférieurs sont majoritairement d'étiologie vasculaire – par insuffisance veineuse ou artérielle (parmi lesquelles l'insuffisance veineuse prédomine nettement) –, neuropathique ou mixte.[1] Des causes plus rares existent et doivent être évoquées devant un ulcère cliniquement atypique et/ou ne cicatrisant pas malgré un traitement adapté et bien conduit (**figure 1**). Nous présentons à travers une vignette clinique, une étiologie souvent méconnue d'ulcère appelée angiodermite nécrotique (AN), qui est pourtant considérée comme la quatrième cause vasculaire d'ulcère de jambe et nécessite une prise en charge spécifique.

Vignette clinique

Un patient de 78 ans, connu pour une hypertension artérielle (HTA) traitée sous bithérapie avec des tensions artérielles à la limite supérieure, un diabète de type 2 insulino-requérant bien équilibré compliqué d'une polyneuropathie périphérique et une obésité morbide (IMC à 47), présente depuis 3 semaines des ulcères du membre inférieur gauche accompagnés de douleurs exquises au repos. Les douleurs ne sont pas aggravées par l'exercice ni l'élévation du membre et le périmètre de marche est illimité. Il ne présente pas de signes d'insuffisance veineuse chronique et les pouls périphériques sont bien palpables aux deux membres. Un examen doppler artérioveineux s'est avéré normal. Il ne rapporte pas de notion de traumatisme en regard du membre inférieur gauche, ni d'antécédents d'ulcères.

Lors de la première évaluation, le patient présente 4 petits ulcères (2 de 3 × 1 cm et 2 infracentimétriques) d'emblée nécrotiques sur la face latéro-externe du tibia gauche. L'évolution sous soins locaux standards (hydrogel associé à un alginate changé toutes les 48 heures) est défavorable avec une extension rapide en 2 semaines jusqu'à confluer sous la forme d'un large ulcère de 12 × 5 cm à bords nécrotiques irréguliers avec une peau péri-lésionnelle érythémateuse et livédoïde (**figure 2: partie supérieure**).

Compte tenu d'un tableau clinique très évocateur d'une AN, le patient a rapidement été greffé à 2 reprises après une détersion douce des tissus nécrotiques, permettant une cicatrisation complète en 3 mois (**figure 2: partie inférieure**).

DISCUSSION

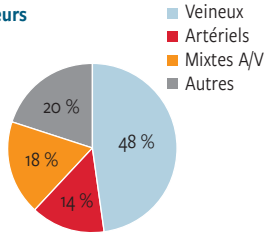
L'AN a été initialement décrite par Fernando Martorell en 1945 chez 4 patientes, âgées de 50 à 70 ans, obèses et présentant une HTA non contrôlée. Depuis, de récentes études révèlent que l'AN survient chez des sujets âgés (72-74,5 ans en moyenne)[2-5] avec une légère prédominance féminine (61-69,8%)[2-4] bien qu'inconstante.[5] Les patients présentent de manière quasi constante une HTA (94,9-100 %)[2-5] et fréquemment un diabète (39,7-58 %).[2-5] On retrouve de manière

FIG 1 **Causes principales des ulcères chroniques des membres inférieurs**

Liste non exhaustive.

Étiologies des ulcères des membres inférieurs

- **Vasculaires (80 %)**
  - Veineux, artériels ou mixtes
  - Micro-vasc. : angiodermite nécrotique, calciphylaxie
- **Autres (20 %) :**
  Neuropathique, lymphatique, tumoral, infectieux, inflammatoire (*Pyoderma gangrenosum*, vasculite) traumatique, métabolique, hématologique...



(*Adapté de Korber et coll., 2011.*)

[a] Service de dermatologie et vénéréologie, HUG, 1205 Genève
damien.pastor@hcuge.ch | laurence.trellu@hcuge.ch

FIG 2 **Évolution des ulcères**

Évolution sous soins locaux standards pendant 6 semaines (partie supérieure) et après la réalisation de greffes cutanées en pastille (partie inférieure) permettant une réépithélialisation complète en 3 mois.

Jour de la greffe cutanée en pastille après 6 sem de soins locaux

J7 post-greffe cutanée en pastille

3 mois post-greffe cutanée en pastille

inconstante d'autres comorbidités cardiovasculaires (comme le surpoids, une insuffisance artérielle des membres inférieurs (IAMI), voire un tabagisme actif). Bien qu'il s'agisse d'un diagnostic essentiellement clinique, du fait de sa méconnaissance, le délai diagnostique est long, estimé à 11 ± 9 semaines en moyenne d'après une récente étude prospective.[3]

Tableau clinique

Le tableau clinique typique consiste en un ulcère nécrotique, à bords déchiquetés et purpuriques, rapidement extensif et associé à une douleur exquise. Les localisations les plus typiques sont sur la face postéro-latérale de la jambe ou sur le tendon d'Achille.[2,6] Ils peuvent être bilatéraux d'emblée (13-52%)[2,4] et l'on retrouve fréquemment un traumatisme comme facteur déclenchant (24-50%).[4,6]

L'évolution montre parfois un tableau extrêmement invalidant (compte tenu des douleurs et de l'étendue des lésions) avec la possibilité de récidives et de nouvelles lésions tant que les facteurs aggravants ne sont pas contrôlés ou que la prise en charge est inadaptée.

La biopsie cutanée permet d'exclure les diagnostics différentiels (**tableau 1**), mais n'est pas faite systématiquement devant une présentation typique non compliquée (**figure 3**). En raison de l'atteinte profonde cutanée, certains auteurs[7-8] préconisent une biopsie en fuseau, large (5 × 0,5 cm) et profonde (jusqu'au fascia), à cheval entre la bordure et le centre nécrotique. Une biopsie-punch n'est pas recommandée; trop superficielle, le risque de faux négatif et de faux positif est important.

Tableau histologique

Le tableau histologique typique montre, en plus d'une nécrose cutanée étendue, une artériosclérose des vaisseaux dermo-hypodermiques qui est caractérisée par une paroi artériolaire épaissie, une lumière artériolaire diminuée, voire une médiacalcose ou des artérioles thrombosées.[2,7] Ces modifications sont non spécifiques puisqu'elles peuvent être observées chez des sujets âgés,[9-10] hypertendus,[10] voire dans d'autres pathologies comme la calciphylaxie.[7]

Hypothèses physiopathologiques

Les hypothèses physiopathologiques convergent toutes vers des troubles de la microcirculation induisant un infarcissement cutané: une augmentation des résistances vasculaires des artérioles cutanées,[11] un rétrécissement de la lumière artériolaire[12] ou un hypodébit cutané aigu suite à des épisodes hypotensifs sont les plus répandus. Le rôle aggravant des antagonistes de la vitamine K (AVK) est discuté puisque ces derniers ont la propriété d'inhiber l'activité de l'alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein (AHSG), une protéine qui inhibe la calcification pathologique en se liant au phosphate de calcium insoluble. Une récente étude rétrospective n'a pas montré de différences significatives en termes de sévérité ou de durée de cicatrisation des AN en fonction de la prise ou non d'AVK.[4]

Prise en charge

La prise en charge de l'AN repose sur trois axes: le contrôle de la douleur, le dépistage et le traitement des autres facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) comme l'IAMI et le recours à une greffe cutanée précoce (**figure 3**).

Tout d'abord, le contrôle de la douleur est primordial puisque celle-ci constitue la première plainte des patients. Cette prise en charge se fait de manière multimodale. Les traitements antalgiques oraux (opiacés, prégabaline, antidépresseurs tricycliques) utilisés seuls ou en association ont une faible efficacité.[2] En cas de détersion douloureuse, l'utilisation d'analgésiques topiques, crème Emla à 5% (lidocaïne + prilocaïne) ou gel de xylocaïne (lidocaïne à 2%), 30 minutes à 1 heure avant les soins ou le recours au mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) est conseillée.

TABLEAU 1 Diagnostics différentiels de l'AN

IRC: insuffisance rénale chronique; MICI: maladie inflammatoire chronique de l'intestin; FRCV: facteurs de risque cardiovasculaire; IVIG: immunoglobulines IV; AAP: antiagrégant plaquettaire.

	Angiodermite nécrotique	Calciphylaxie	Vasculopathie livédoide	Pyoderma gangrenosum
Terrain	HTA (100 %), Diabète 2 (50 %)	HTA (100 %), Diabète 2 IRC sévère et/ou dialysé, transplanté rénal Hyperparathyroïdie	Troubles hémostase et rhéologiques	MICI, Hémopathie (50 % des cas)
Localisation	Partie latéro-dorsale des MI et tendon d'Achille	Acral, distal et proximal	Membres inférieurs	Partout
Histologie	Artériosclérose sous-cutanée: • paroi artériolaire épaissie • lumière artériolaire diminuée • ± médiacalcose • ± artérioles thrombosées	Artériosclérose sous-cutanée: • paroi artériolaire épaissie • lumière artériolaire diminuée • ± médiacalcose • ± artérioles thrombosées Dépots calciques (hypoderme)	Thrombose segmentaire hyalinisante des vaisseaux dermiques ± vasculite	Infiltrat neutrophilique important
Traitement systématique	Contrôle des FRCV, diabète	Amélioration fonction rénale ± Sodium thiosulfate (iv durant dialyse ou intralesionnel)	AAP/Anticoagulant, caisson hyperbare, IVIG	Immunosupression
Traitement local	Greffe cutanée précoce	Greffe cutanée précoce	Soins locaux	Chirurgie contre-indiquée

(Adapté de Hafner et coll.)[2]

Les dermocorticoïdes de très forte activité (propionate de clobétasol) appliqués sur les berges purpuriques pendant 3 à 7 jours ont prouvé leur effet antalgique[13] et permettraient de freiner l'extension. Seul un traitement étiologique par greffe cutanée précoce permet une diminution rapide de la douleur (quelques heures ou jours).[2,14-15]

Le traitement repose également sur un contrôle des facteurs favorisants et des autres FRCV. L'HTA sera traitée (ajout éventuel d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou d'un inhibiteur calcique) ainsi que le diabète. Il convient également de rechercher une IAMI et de la traiter le cas échéant, ainsi que de lutter contre les œdèmes via une contention veineuse, en l'absence de contre-indication. Les autres FRCV seront également pris en charge (arrêt du tabac, de la consommation éthylique et prise en charge d'une dyslipidémie éventuelle) (**figure 3**). Un remplacement des AVK peut être discuté.

Enfin, la cicatrisation de l'ulcère repose sur un débridement suivi d'une greffe cutanée précoce. Le débridement peut s'effectuer à la curette ou de manière chirurgicale en cas de nécrose étendue (nécrosectomie). Selon l'état et la taille de la plaie, une greffe cutanée en peau mince[2,14] ou en pastilles[15] est réalisée d'emblée. Cette greffe s'effectue sous anesthésie

FIG 3 Prise en charge de l'AN

Résumé de la prise en charge de l'AN conformément aux recommandations de l'European Wound Management Association (EWMA) (Isoherranen et coll.).[8] AN: angiodermite nécrotique; IAMI: insuffisance artérielle des membres inférieurs; FRCV: facteurs de risque cardiovasculaire; CI: contre-indication; TPN: thérapie par pression négative.

Petite AN (diamètre < 5 cm) et superficielle et non infectée	**AN moyenne à grande** (diamètre > 5 cm) et/ou profonde et/ou infectée
Évaluation et traitement de la douleur	
Dépistage et traitement d'une IAMI	
– **Dépistage et traitement des FRCV :** HTA, diabète, surpoids, dyslipidémie, arrêt du tabac et de l'alcool – **Traitement des œdèmes** : contention veineuse (en l'absence de CI)	
Pas de biopsie Greffe cutanée **précoce** en pastilles (± itératives)	Discuter biopsie **Préparation de la plaie** : débridement ± TPN ± antibiothérapie Greffe de peau mince ou en pastilles (± itératives)

locale et peut être répétée (**figure 3**). Dans une récente série[2] de 26 patients, 7 patients (27%) ont nécessité le recours à 2 greffes itératives, 4 patients (15%) à 3 greffes et 1 à 6 greffes au total.

Le lit de la plaie doit être relativement bien préparé. Une perte de substance importante pourra bénéficier d'une thérapie à pression négative,[2] une éventuelle surinfection sera traitée par des soins locaux, voire une antibiothérapie systémique, et le recours à l'oxygénothérapie hyperbare peut être discuté dans l'attente de la greffe cutanée. Compte tenu des douleurs et du caractère invalidant potentiel, une hospitalisation est parfois nécessaire pour l'ensemble de la prise en charge.

CONCLUSION

L'angiodermite nécrotique est une cause d'ulcère chronique des membres inférieurs insuffisamment rapportée et qu'il faut mieux connaître. La clinique est caractéristique, avec des douleurs au premier plan, un ulcère d'emblée nécrotique et rapidement extensif localisé sur la face latéro-externe de la jambe ou sur le tendon d'Achille. Les patients présentent toujours une hypertension artérielle et fréquemment un diabète. Un diagnostic précoce permet d'optimiser la prise en charge en milieu spécialisé. Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire associés et la réalisation d'une greffe cutanée précoce demeurent les clés du traitement.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'angiodermite nécrotique est une entité physiopathologique bien individualisée à différencier des autres causes vasculaires d'ulcères chroniques de jambes
- La douleur locale domine le tableau clinique dans les formes typiques
- Le diagnostic est parfois complexe et nécessite des investigations plus élargies
- Une greffe cutanée précoce permet une action antalgique et une guérison rapide de l'ulcère

1 Körber A, Klode J, Al-Benna S, et al. Etiology of chronic leg ulcers in 31,619 patients in Germany analyzed by an expert survey. J Dtsch Dermaatol Ges 2011;9:116-21.
2 **Hafner J, Nobbe S, Partsch H, et al. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: a model of ischemic subcutaneous arteriolosclerosis. Arch Dermatol 2010;146:961-8.
3 Senet P, Beneton N, Debure C, et al. Angiodermites nécrotiques : caractéristiques épidémiologiques et facteurs pronostiques de cicatrisation dans une cohorte prospective. Ann Dermatol Venereol 2012;139:346-9.
4 Nicol P, Bernard P, Nguyen P, Durlach A, Perceau G. [Retrospective study of hypertensive leg ulcers at Reims University Hospital: Epidemiological, clinical, disease progression data, effects of vitamin K antagonists]. Ann Dermatol Venereol 2017;144:37-44.
5 Kolios AGA, Hafner J, Luder C, et al. Comparison of pyoderma gangrenosum and Martorell hypertensive ischaemic leg ulcer in a Swiss cohort. Br J Dermatol 2018;178:e125-6.
6 Schnier BR, Sheps SG, Juergens JL. Hypertensive ischemic ulcer. A review of 40 cases. Am J Cardiol [Internet] 1966;17:560-5.
7 *Hafner J. Calciphylaxis and Martorell Hypertensive Ischemic Leg Ulcer: Same Pattern – One Pathophysiology. Dermatology 2016;232:523-33.
8 **Isoherranen K, O'Brien JJ, Barker J, et al. Atypical wounds. Best clinical practice and challenges. J Wound Care 2019;28(Suppl 6):S1-92.
9 Farber EM, Hines EA. The arterioles of the skin in essential hypertension. J Invest Dermatol 1947;9:285-98.
10 Monfort J-B, Cury K, Moguelet P, et al. Cutaneous Arteriolosclerosis Is Not Specific to Ischemic Hypertensive Leg Ulcers.. Dermatology 2018;234:194-7.
11 Duncan HJ, Faris IB. Martorell's hypertensive ischemic leg ulcers are secondary to an increase in the local vascular resistance. J Vasc Surg 1985;2:581-4.
12 Henderson CA, Highet AS, Lane SA, Hall R. Arterial hypertension causing leg ulcers. Clin Exp Dermatol 1995;20:107-14.
13 Carre D, Dompmartin A, Gislard A, et al. [Benefit of topical steroids in necrotic angiodermatitis]. Ann Dermatol Venereol 2003;130:547-8.
14 Dagregorio G, Guillet G. A retrospective review of 20 hypertensive leg ulcers treated with mesh skin grafts. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:166-9.
15 *Conde Montero E, Guisado Muñoz S, Pérez Jerónimo L, et al. Martorell Hypertensive Ischemic Ulcer Successfully Treated With Punch Skin Grafting. Wounds 2018;30:E9-12.

* **à lire**
** **à lire absolument**

Dermatofibrosarcoma protuberans: aspects clinico-pathologiques et prise en charge

Drs LORENZO GRIZZETTI[a], OLIVIER GAIDE[a] et FRANÇOIS KUONEN[a]

Rev Med Suisse 2020; 16: 640-5

Le *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) est la forme la plus fréquente de sarcome cutané. Son caractère infiltrant du fait de projections tumorales digitiformes caractéristiques expose à un taux de récidive locale très élevé en cas de prise en charge chirurgicale inappropriée. Sur la base d'une revue extensive de la littérature existante, nous proposons ici de revoir les critères diagnostiques du DFSP ainsi que la prise en charge recommandée.

Dermatofibrosarcoma protuberans: clinico-pathological aspects and management

The dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is the most common form of low-grade cutaneous sarcoma; its infiltrating growth occurs by fingerlike projections, which explain the high rate of recurrence in case of inappropriate surgical procedure. Based on an extensive review of the existing literature, we propose here to discuss the actual criteria for early recognition, diagnosis and optimal take of care of DFSP.

INTRODUCTION

Initialement décrite par Darier et Ferrand en 1924 sous le nom de dermatofibrome progressif et récidivant, cette néoplasie fibroblastique maligne représente la forme la plus commune de sarcome cutané.[1,2] Depuis renommé *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP), il s'agit d'un sarcome cutané de bas grade de malignité, caractérisé par une croissance lente et un faible risque de métastases à distance, mais associé à un taux élevé de récidive locale en raison de sa croissance asymétrique par projections digitiformes infiltrant les structures adjacentes («protubérances»).

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence du DFSP est estimée entre 0,8 et 4,5 cas par million d'habitants par an aux États-Unis, avec dernièrement une augmentation attribuée à l'amélioration des méthodes diagnostiques. L'incidence maximale se situe entre 25 et 45 ans, bien que des cas pédiatriques (6% des cas de DFSP) et gériatriques aient été décrits. Rarement, le DFSP peut se présenter comme une tumeur congénitale. On constate une légère prédominance du diagnostic chez les hommes.[1-5]

[a]Département de dermatologie et vénéréologie, CHUV, 1011 Lausanne
lorenzo.grizzetti@chuv.ch | olivier.gaide@chuv.ch | francois.kuonen@chuv.ch

CLINIQUE

La présentation clinique du DFSP dépend beaucoup du stade évolutif. Typiquement, il se présente au niveau du tronc (40-50%), de la partie proximale des membres (30-40%), de la tête ou du cou (10-15%), initialement comme une plaque dermique, puis comme un nodule de consistance ferme, avec une couleur qui peut varier entre rouge, brun, rouge bleuâtre ou violacé (**figure 1a**).[1,2,6-8] Les patients rapportent en principe une croissance lente de la tumeur.[1] Pendant la première phase de croissance radiale, le DFSP est fixé à la peau sus-jacente, sans infiltration des structures plus profondes, à l'exception du DFSP du cuir chevelu, qui montre une atteinte périostéale précoce. À ce stade, la présentation clinique est souvent peu spécifique, pouvant suggérer à tort une cicatrice, une morphée, un carcinome basocellulaire sclérodermiforme ou une malformation vasculaire. Par la suite, la tumeur montre une croissance verticale infiltrante et peut devenir adhérente aux structures profondes (tissu sous-cutané, fascia, muscle, périoste et os). La transition d'une croissance lente à une croissance rapide (soit *de novo*, soit en cas de récidive) doit faire suspecter une transformation fibrosarcomateuse du DFSP.[1,8-10] On évalue à environ 10% les DFSP présentant lors de leur évolution une telle transformation, considérés alors comme sarcomes de grade intermédiaire de malignité.[2]

DERMATOSCOPIE

Une étude récente suggère le rôle de la dermatoscopie comme aide diagnostique pour le DFSP en reconnaissant six patrons souvent associés: un réseau pigmentaire fin (87%), des vaisseaux arboriformes (80%), des zones brun clair sans structure (73%), des lignes blanches brillantes (67%), une coloration rose de fond (67%) et des zones hypopigmentées ou dépigmentées sans structure (60%).[11]

ANATOMOPATHOLOGIE

D'un point de vue macroscopique, la peau atteinte présente un épaississement en plaque ou en nodule. La tranche de section de la tumeur apparaît blanche ou grise, plus rarement brune ou noirâtre dans la variante pigmentée.[1,2,12] Une hémorragie intratumorale et une dégénérescence kystique peuvent être présentes, alors que la nécrose est rare et suggère un haut grade de malignité.[1] Les limites tumorales peuvent sembler faussement bien démarquées malgré que des signes macro-

scopiques d'infiltration du tissu sous-cutané ou du muscle puissent être parfois remarqués.[1]

D'un point de vue histologique, l'épiderme recouvrant le DFSP montre un amincissement et peut être séparé de la tumeur par une zone libre («Grenzzone»).[13] La tumeur se présente comme un nodule dermique infiltrant le tissu sous-cutané en dessinant une image en nid d'abeille; à plus fort grossissement, le DFSP est constitué de faisceaux storiformes de cellules fusiformes monomorphes, caractérisées par de légères atypies et une faible activité mitotique (**figure 1b**).[1] Occasionnellement, les DFSP peuvent montrer de nombreuses mitoses; toutefois, un taux mitotique élevé est plus typique (même si pas exclusif) des zones de transformation fibrosarcomateuse.[1,2,12]

L'immunomarquage CD34 est classiquement considéré comme caractéristique du DFSP (**figure 1c**). Toutefois, il faut considérer que la positivité pour le CD34 a été rapportée dans différents sarcomes (comme le sarcome épithélioïde, l'angiosarcome, le myofibrosarcome) ou des lésions fibrohistiocytaires bénignes (comme 2,5 à 5% des dermatofibromes).[3,14–18] À l'inverse, la perte d'expression de CD34 est observée dans certains DFSP, en particulier lors de transformation fibrosarcomateuse ou myxoïde.[19,20] Le facteur XIIIa, habituellement négatif dans le DFSP, permet de le distinguer des histiocytomes fibreux, typiquement positifs. De nombreux autres marqueurs ont depuis fait l'objet d'études, comme l'acide hyaluronique et le CD44, qui seraient utiles pour distinguer le DFSP du dermatofibrome, ce dernier présentant une forte expression de CD44 et une faible quantité d'acide hyaluronique, alors que le DFSP est fortement positif pour l'acide hyaluronique avec une faible expression de CD44.[21] De manière générale, cependant, aucun marqueur n'étant absolument spécifique, le diagnostic histologique repose sur la combinaison de l'examen avec coloration à l'hématoxyline/éosine et le profil immunohistochimique.

GÉNÉTIQUE

Plus de 90% des DFSP sont associés à une translocation réciproque caractéristique t(17;22)(q22;q13), provoquant la fusion du gène *collagène type 1 alpha 1* (COL1A1) sur le chromosome 17 avec le gène *platelet-derived growth factor beta* (PDGFB) sur le chromosome 22. La translocation induit la surexpression de PDGFB, entraînant une hyperactivation autocrine du récepteur PDGFR exprimé par les cellules mésenchymales. L'activation en aval des voies de signalisation RAS/MAPK et Pi3K/AKT/mTOR est responsable de l'effet sur la prolifération, la migration et la différenciation cellulaires, favorisant ainsi le développement tumoral.[1,12] La translocation t(17;22)(q22;q13) ou son transcrit peuvent être détectés par *fluorescence in situ hybridization* (FISH) ou *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) respectivement. Les deux techniques ont une excellente spécificité (100%), bien que la FISH ait une sensibilité légèrement supérieure à la RT-PCR (90 vs 72%).[22]

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de DFSP repose sur une image clinique et un examen histopathologique/immunohistochimique compatibles (**figure 2**). La mise en évidence d'une translocation t(17;22) par FISH ou RT-PCR doit être réservée aux diagnostics douteux, ou dans la perspective d'un traitement ciblé par imatinib (*cf.* plus loin).[23] L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utile dans l'appréciation de la profondeur d'infiltration tumorale pour la planification chirurgicale. La tomographie computérisée (CT-scan) est indiquée lors de suspicion d'atteinte osseuse.[12,24–26] Des investigations biologiques ou radiologiques plus larges ne sont en général pas indiquées étant donné le très faible risque de dissémination à distance. Elles doivent être réservées aux DFSP avancés avec transformation sarcomatoïde ou aux tumeurs récidivantes,

FIG 1 **Dermatofibrosarcoma protuberans**

a: Plaque érythémateuse sus-claviculaire gauche; b: Coloration hématoxyline/éosine montrant une infiltration en nid d'abeille du tissu sous-cutané et des faisceaux storiformes de cellules fusiformes monomorphes (détail en bas à droite); c: Immunomarquage CD34; d: Image clinique de la reconstruction par lambeau suite à plusieurs étapes de chirurgie micrographique. En comparaison, les lignes rouge, noire et bleue représentent le défect virtuel pour des marges empiriques de 1, 3 ou 5 cm respectivement en chirurgie standard.

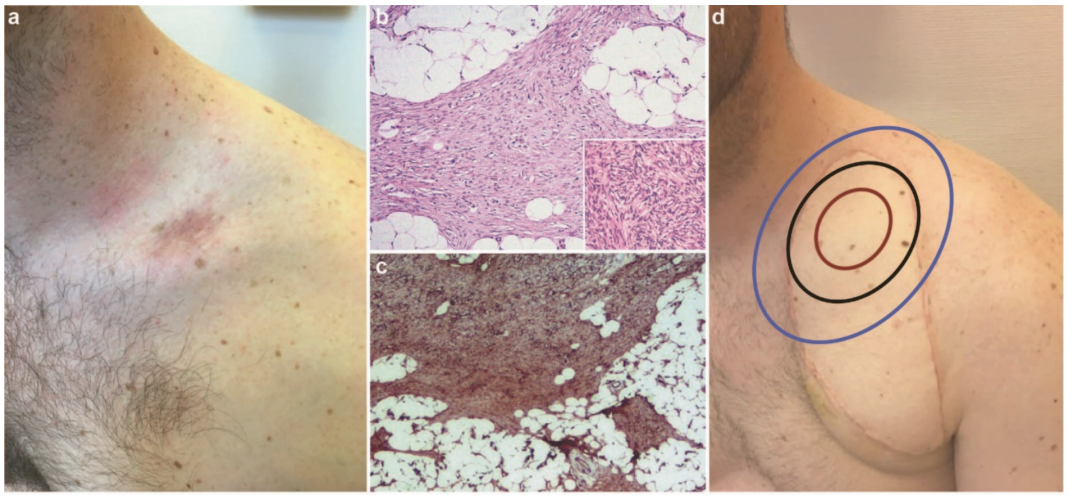
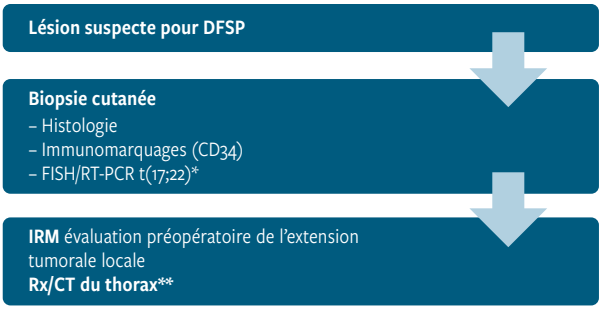


FIG 2 Algorithme diagnostique

CT: Ct-scan; DFSP: dermatofibrosarcoma protuberans; FISH: fluorescence in situ hybridization; RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction; RX: radiographie
* En cas de doute diagnostique ou en vue de traitement par imatinib
** En cas de DFSP récidivant ou avec transformation sarcomatoïde



Adapté des directives NCCN (National Comprehensive Cancer Network; www.nccn.org) 2020.

ces formes ayant montré un risque métastatique supérieur. Dans ces cas particuliers, les poumons étant le site de localisation secondaire le plus fréquent, un bilan d'extension par radiographie ou CT-scan thoracique doit être réalisé.[12,27]

TRAITEMENT

Chirurgie standard

Le *gold standard* thérapeutique est l'excision chirurgicale de la tumeur en marges histologiques saines. Cependant, les projections digitiformes, caractéristiques du DFSP, infiltrant le tissu sous-cutané de façon excentrique et jusque très à distance du foyer tumoral central, associées au fréquent retard diagnostique, sont malheureusement souvent à l'origine d'une résection initiale incomplète. Le risque de récidive locale est effectivement estimé à 50-60% en cas d'excision «simple», c'est-à-dire avec des marges chirurgicales conservatives.[2,12,27] Ainsi, des marges chirurgicales d'un centimètre autour de la tumeur primaire laisseraient de la maladie résiduelle chez plus de 70% des patients, 2 cm de marge chez 20 à 40% des patients, 3 cm de marge chez 9 à 15,5% des patients et 5 cm de marge chez 5% des patients, avec un taux de récurrence < 5%.[12,28-31] Actuellement, les directives du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, www.nccn.org) et de l'*European Interdisciplinary Group* (EIG) recommandent des marges en tissu sain de 2 à 4 cm en latéralité et jusqu'au fascia musculaire ou au péricrâne en profondeur. Toutefois, dans la pratique clinique, les conséquences fonctionnelles et/ou esthétiques ne permettent pas toujours de respecter les marges précitées, en particulier lorsque la tumeur se trouve au niveau de la tête ou du cou. De plus, en raison de la conformation tumorale asymétrique, non circonférentielle et caractérisée par des projections qui s'étendent à plus de 3 cm du foyer tumoral central, la résection large implique souvent une excision «non nécessaire» de tissu sain (**figure 1d**).[12] En présence de marges positives après une résection chirurgicale large, les directives du NCCN recommandent une réexcision. Lorsqu'une chirurgie en marge saine n'est pas réalisable, les directives recommandent une radiothérapie adjuvante ou éventuellement une thérapie ciblée par imatinib (www.nccn.org).[12,32]

Chirurgie micrographique

La chirurgie de Mohs, grâce à l'examen microscopique immédiat des tranches de sections horizontales séquentielles du tissu congelé, permet une analyse de la totalité des marges chirurgicales et, en conséquence, l'identification et la localisation des projections tumorales microscopiques qui pourraient être manquées en cas d'examen histopathologique standard (c'est-à-dire par tranches de sections verticales selon la technique du *bread loafing*). Toutefois, sur les coupes congelées, les cellules tumorales sont facilement confondues avec les cellules fusiformes normales du derme et l'immunomarquage pour le CD34 est de qualité variable. Pour ces raisons, certains auteurs préfèrent utiliser la chirurgie micrographique selon la technique slow-Mohs sur des sections préalablement fixées pour un examen histopathologique et un immunomarquage CD34 de meilleure qualité.[12,27,33-35] Dans tous les cas, la probabilité d'une excision radicale du DFSP par chirurgie micrographique est élevée si les marges finales sont en tissu sain. Malgré l'absence d'études randomisées à ce propos, les données disponibles montrent que le taux de récidive locale est inférieur lors d'une chirurgie micrographique malgré des marges chirurgicales réduites en comparaison à la résection chirurgicale large, avec un impact favorable sur l'aspect esthétique et fonctionnel de la reconstruction. Une revue systématique de 23 études non randomisées comparant la chirurgie micrographique (de Mohs ou slow-Mohs) à la résection chirurgicale large du DFSP montre un taux de récidive de 1,11% pour la chirurgie micrographique (IC 95%: 0,02-6,03) versus 6,32% pour la résection large (IC 95%: 3,19-11,02).[33] Dans cette étude, on estime à 1-2 cm la marge latérale médiane maximale nécessaire à une excision complète en chirurgie micrographique, permettant ainsi de réduire le défect postopératoire et de faciliter la reconstruction ultérieure (**figure 1d**).[33] Plus récemment, trois études cliniques portant sur un total de 90 patients traités selon la technique slow-Mohs ne montrent pas de récidive de la tumeur lors d'un suivi moyen respectivement de 46,9, 46 et 29,5 mois.[36-38] Sur la base de ces données, plusieurs auteurs privilégient le traitement du DFSP par chirurgie micrographique, à la lumière de son taux de guérison élevé et de la possibilité de préserver le tissu sain.[39-41] La chirurgie micrographique est cependant une intervention longue, complexe, plus coûteuse qu'une résection chirurgicale large et qui nécessite une formation spécifique.[42] De manière générale, le choix entre la chirurgie micrographique ou la résection chirurgicale large doit se baser sur la localisation et la taille de la tumeur, la disponibilité et le coût des procédures; la technique micrographique sera à privilégier en cas d'atteinte de zones anatomiques sensibles d'un point de vue esthétique ou fonctionnel.[12,28,33,43]

Radiothérapie

En l'absence d'étude clinique randomisée, la place de la radiothérapie dans le traitement du DFSP reste incertaine. Plusieurs séries de cas et études de cohortes rapportent l'utilisation de la radiothérapie adjuvante dans le DFSP.[44-48] Deux études en particulier comparent le risque de récidive locale suite à un traitement exclusivement chirurgical ou lorsqu'il est combiné à la radiothérapie en prenant en considération 72 patients totaux dont 45 traités par chirurgie et 27 par chirurgie et radiothérapie adjuvante.[47-48] Dans ces études,

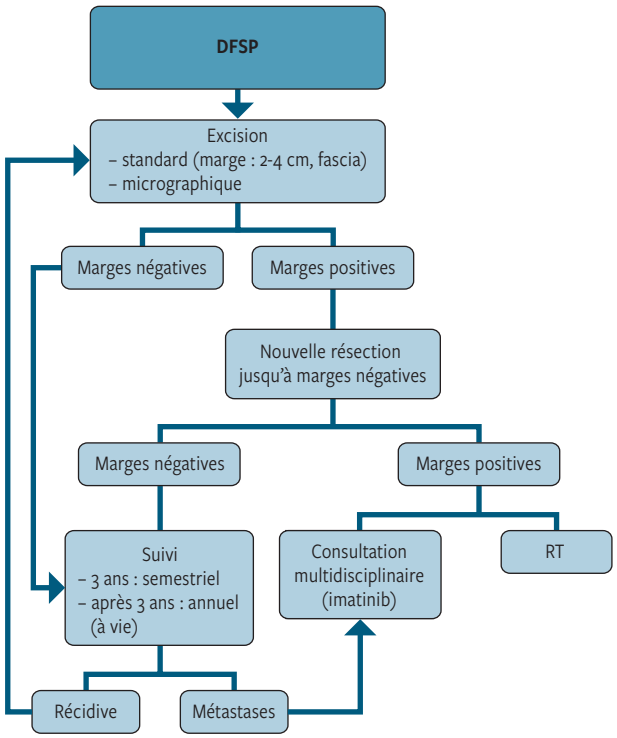
parmi les patients traités par chirurgie seule, 16 cas de récidive locale ont été rapportés, soit 35,5%; parmi les patients traités par chirurgie et radiothérapie adjuvante, 4 cas de récidive locale ont été rapportés, soit 14,8%. Malgré ces résultats encourageants d'un point de vue clinique, ces études n'ont pas montré de différence significative en termes de récidive locale (*odds ratio*: 0,31; IC, 95%: 0,09-1,08), probablement en raison du petit nombre de patients inclus dans chaque étude.[49] La méta-analyse de données plus récentes montre un taux de récidive globale de 11,7% (IC 95%: 7,4-17,38) après radiothérapie adjuvante, avec 14,2% en cas de marges positives ou proches, et l'absence de récidive locale en cas de marges postopératoires saines.[49] Le taux de récidive particulièrement faible (14,2%) observé chez les patients montrant des marges postopératoires positives ou proches suggère fortement l'efficacité de la radiothérapie adjuvante. À la lumière de ce qui précède, dans les cas où une chirurgie en marge saine provoquerait des déficits fonctionnels ou esthétiques non acceptables, une radiothérapie adjuvante doit être envisagée, comme recommandé par les directives NCCN. Elle n'est en revanche pas indiquée lorsqu'une excision en marges saines est réalisable (**figure 3**).

Thérapie moléculaire ciblée

L'activation constitutive du PDGFR suite à la translocation caractéristique t(17;22) suggère l'efficacité de l'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase (en particulier Abl, cKIT et PDGFR), dans le traitement du DFSP, confirmée par la réponse générale rapportée (réponse partielle ou stabilité de la maladie) qui varie de 46 à 90%.[50-52] Le traitement d'imatinib pourrait donc constituer une alternative lorsqu'une chirurgie en marges saines ne peut pas être envisagée. L'efficacité en cas d'absence de la translocation t(17;22) n'étant pas claire, le NCCN recommande la détection de la translocation ou de son transcrit avant l'introduction du traitement (**figure 2**).[12,23,50,53-54] Certaines études suggèrent également l'efficacité de l'imatinib en traitement néoadjuvant, pour la réduction tumorale préopératoire dans le but de permettre alors une chirurgie conservative.[12,32] Toutefois, il faut noter que le traitement par imatinib peut provoquer la formation de zones sclérotiques susceptibles de contenir des foyers tumoraux discontinus, exposant au risque de récidive après chirurgie micrographique.[55] Enfin, l'introduction d'un tel traitement doit tenir compte de ses effets secondaires, à savoir l'insuffisance cardiaque, la toxicité hématologique et hépatique et, d'un point de vue cutané, les toxidermies maculopapuleuses, lichénoïdes, psoriasiformes, la pustulose exanthématique généralisée aiguë (AGEP) ou le syndrome de Stevens-Johnson.[56-57]

FIG 3 **Algorithme de prise en charge adapté des directives NCCN**

DFSP: dermatofibrosarcoma protuberans; RT: radiothérapie.



NCCN (National Comprehensive Cancer Network; www.nccn.org) 2020.

PRONOSTIC ET SURVEILLANCE APRÈS TRAITEMENT

Une analyse sur 7250 cas du *National Cancer Institute* a montré une survie à 10 ans de 99,1%,[5] les facteurs associés à une mortalité plus élevée comprenant la localisation au niveau de la tête, du cou et des membres, un index mitotique élevé, une cellularité augmentée, l'ethnie afro-américaine et le sexe masculin.[2,5,14,19,58] Le facteur de risque majeur pour la récidive locale est la persistance de tumeur résiduelle au niveau des marges chirurgicales. La taille de la tumeur n'aurait en revanche pas d'influence significative ni sur la récidive, ni sur la survie.[2,27,58-60] Une série chinoise de 260 cas de DFSP (dont 34 cas de DFSP avec transformation sarcomateuse, DFSP-FS) montre que la transformation sarcomateuse serait associée à un risque de récidive plus élevé par rapport au DFSP classique (35 vs 6%), à un taux de métastase plus élevé (24 vs 0,4%) et à une survie réduite (89,6 vs 99,6% à 5 ans, 66,0 vs 98,6% à 10 ans).[61] Plus récemment, Liang et coll. rapportent des données similaires avec un risque de récidive locale de 29,8% pour le DFSP-FS vs 13,7% pour le DFSP, un risque de métastase de 14,4 vs 1,1%, et un risque de décès de 14,7 vs 0,8%.[62] Enfin, selon Hoesly et coll., la survie sans récidive à 1 et 5 ans était de 86 et 42% respectivement pour le DFSP-FS, alors qu'elle était de 94 et 86% respectivement pour le DFSP.[63]

La plupart des récidives se manifestent dans les 3 ans qui suivent le traitement, avec toutefois 25 à 30% des cas qui surviennent après 5 ans.[2,6,64-66] Par conséquent, des contrôles cliniques semestriels sont recommandés au cours des 3 premières années, puis annuels pour le reste de la vie, avec notamment une éducation du patient à l'autosurveillance régulière (www.nccn.org).[5,14] L'examen clinique doit comporter une inspection attentive de la cicatrice en raison de la tendance du DFSP à la récidive locale.[5,14]

Étant donné que la dissémination métastatique est un événement rare (2 à 5%), une surveillance radiologique ou biologique n'est en général pas recommandée. Bien qu'il soit difficile de déterminer les cas à risque, une dissémination à distance est plus souvent observée lors de DFSP récidivants ayant évolué pendant plusieurs années ou lors de progression

sarcomateuse. Dans ces cas, certains auteurs suggèrent un suivi radiologique.[5] Pour la surveillance postopératoire du site d'excision, l'examen de choix est l'IRM lorsque l'examen clinique est douteux.[12,67]

CONCLUSION

Malgré l'absence d'études randomisées et contrôlées, la chirurgie micrographique apparaît aujourd'hui comme la prise en charge de choix pour réduire le risque de récidive locale du *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP). L'efficacité rapportée de la radiothérapie et de la thérapie ciblée par imatinib justifie leur utilisation adjuvante lorsqu'une chirurgie en marges saines n'est pas envisageable. En cas de récidive ou lorsque le DFSP présente une transformation sarcomatoïde, une prise en charge multidisciplinaire (dermatologique, chirurgicale et oncologique) est souhaitable pour optimiser les résultats d'un point de vue oncologique et reconstructif.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La suspicion clinique de DFSP doit être confirmée par un examen histologique et immunohistochimique, dont le marqueur le plus utile est le CD34
- Un bilan d'extension systémique n'est indiqué qu'en présence de DFSP localement avancé, récidivant ou présentant une progression sarcomateuse
- Le *gold standard* thérapeutique consiste en l'excision chirurgicale en marges histologiques saines, si possible par chirurgie micrographique (Mohs ou slow-Mohs) de façon à minimiser le risque de récidive locale tout en préservant le tissu sain
- En raison du risque important de récidive locale, un suivi clinique à vie est recommandé pour les patients atteints de DFSP, avec des contrôles semestriels pendant 3 ans, puis annuels

1 *Thway K, Noujaim J, Jones RL, Fisher C. Dermatofibrosarcoma protuberans: pathology, genetics, and potential therapeutic strategies. Ann Diagn Pathol 2016;25:64-71.
2 Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. Cancer 2000;88:2711-20.
3 Gloster HM, Jr. Dermatofibrosarcoma protuberans. J Am Acad Dermatol 1996;35:355-74; quiz 75-6.
4 Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: an analysis of 12,114 cases. Cancer 2008;113:616-27.
5 *Kreicher KL, Kurlander DE, Gittleman HR, Barnholtz-Sloan JS, Bordeaux JS. Incidence and Survival of Primary Dermatofibrosarcoma Protuberans in the United States. Dermatol Surg 2016;42(Suppl 1):S24-31.
6 Chang CK, Jacobs IA, Salti GI. Outcomes of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. Ejso 2004;30:341-5.
7 Garcia JJ, Folpe AL. The impact of advances in molecular genetic pathology on the classification, diagnosis and treatment of selected soft tissue tumors of the head and neck. Head Neck Pathol 2010;4:70-6.
8 Laskin WB. Dermatofibrosarcoma protuberans. CA Cancer J Clin 1992;42:116-25.
9 Rockley PF, Robinson JK, Magid M, Goldblatt D. Dermatofibrosarcoma protuberans of the scalp: a series of cases. J Am Acad Dermatol 1989;21:278-83.
10 Wrotnowski U, Cooper PH, Shmookler BM. Fibrosarcomatous change in dermatofibrosarcoma protuberans. Am J Surg Pathol 1988;12:287-93.
11 Bernard J, Poulalhon N, Argenziano G, et al. Dermoscopy of dermatofibrosarcoma protuberans: a study of 15 cases. Br J Dermatol 2013;169:85-90.
12 **Acosta AE, Velez CS. Dermatofibrosarcoma Protuberans. Curr Treat Options Oncol 2017;18:56.
13 Lindner NJ, Scarborough MT, Powell GJ, Spanier S, Enneking WF. Revision surgery in dermatofibrosarcoma protuberans of the trunk and extremities. Eur J Surg Oncol 1999;25:392-7.
14 Llombart B, Serra-Guillen C, Monteagudo C, Lopez Guerrero JA, Sanmartin O. Dermatofibrosarcoma protuberans: a comprehensive review and update on diagnosis and management. Semin Diagn Pathol 2013;30:13-28.
15 Haycox CL, Odland PB, Olbricht SM, Piepkorn M. Immunohistochemical characterization of dermatofibrosarcoma protuberans with practical applications for diagnosis and treatment. J Am Acad Dermatol 1997;37:438-44.
16 Abenoza P, Lillemoe T. CD34 and factor XIIIa in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. Am J Dermatopathol 1993;15:429-34.
17 Kamino H, Reddy VB, Gero M, Greco MA. Dermatomyofibroma. A benign cutaneous, plaque-like proliferation of fibroblasts and myofibroblasts in young adults. J Cutan Pathol 1992;19:85-93.
18 Zelger B, Sidoroff A, Stanzl U, et al. Deep penetrating dermatofibroma versus dermatofibrosarcoma protuberans. A clinicopathologic comparison. Am J Surg Pathol 1994;18:677-86.
19 Goldblum JR, Reith JD, Weiss SW. Sarcomas arising in dermatofibrosarcoma protuberans: a reappraisal of biologic behavior in eighteen cases treated by wide local excision with extended clinical follow up. Am J Surg Pathol 2000;24:1125-30.
20 Sato N, Kimura K, Tomita Y. Recurrent dermatofibrosarcoma protuberans with myxoid and fibrosarcomatous changes paralleled by loss of CD34 expression. J Dermatol 1995;22:665-72.
21 Calikoglu E, Augsburger E, Chavaz P, Saurat JH, Kaya G. CD44 and hyaluronate in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. J Cutan Pathol 2003;30:185-9.
22 *Salgado R, Llombart B, R MP, et al. Molecular diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans: a comparison between reverse transcriptase-polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization methodologies. Genes Chromosomes Cancer 2011;50:510-7.
23 *Kerob D, Pedeutour F, Leboeuf C, et al. Value of cytogenetic analysis in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. J Clin Oncol 2008;26:1757-9.
24 Thornton SL, Reid J, Papay FA, Vidimos AT. Childhood dermatofibrosarcoma protuberans: role of preoperative imaging. J Am Acad Dermatol 2005;53:76-83.
25 Torreggiani WC, Al-Ismail K, Munk PL, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: MR imaging features. AJR Am J Roentgenol 2002;178:989-93.
26 *Serra-Guillen C, Sanmartin O, Llombart B, et al. Correlation between preoperative magnetic resonance imaging and surgical margins with modified Mohs for dermatofibrosarcoma protuberans. Dermatol Surg 2011;37:1638-45.
27 Lemm D, Mugge LO, Mentzel T, Hoffken K. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. J Cancer Res Clin Oncol 2009;135:653-65.
28 Ratner D, Thomas CO, Johnson TM, et al. Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. Results of a multiinstitutional series with an analysis of the extent of microscopic spread. J Am Acad Dermatol 1997;37:600-13.
29 *Loghdey MS, Varma S, Rajpara SM, et al. Mohs micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): a single-centre series of 76 patients treated by frozen-section Mohs micrographic surgery with a review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2014;67:1315-21.
30 Parker TL, Zitelli JA. Surgical margins for excision of dermatofibrosarcoma protuberans. J Am Acad Dermatol 1995;32:233-6.
31 Arnaud EJ, Perrault M, Revol M, Servant JM, Banzet P. Surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. Plast Reconstr Surg 1997;100:884-95.
32 Rutkowski P, Debiec-Rychter M. Current treatment options for dermatofibrosarcoma protuberans. Expert Rev Anticancer Ther 2015;15:901-9.
33 *Foroozan M, Sei JF, Amini M, Beauchet A, Saiag P. Efficacy of Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: systematic review. Arch Dermatol 2012;148:1055-63.
34 Massey RA, Tok J, Strippoli BA, et al. A comparison of frozen and paraffin sections in dermatofibrosarcoma protuberans. Dermatol Surg 1998;24:995-8.
35 Bogucki B, Neuhaus I, Hurst EA. Dermatofibrosarcoma protuberans: a review of the literature. Dermatol Surg 2012;38:537-51.
36 *Asilian A, Honarjou N, Faghihi G, et al. An experience of slow-Mohs micrographic surgery for the treatment of Dermatofibrosarcoma protuberans: A long-term cohort study. J Cosmet Dermatol 2020.
37 *Chaput B, Filleron T, Le Guellec S, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: margins reduction using slow-Mohs micrographic surgery. Experience with 35 patients. Ann Chir Plast Esthet 2014;59:219-25.
38 Tan WP, Barlow RJ, Robson A, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: 35 patients treated with Mohs micrographic surgery using paraffin sections. Br J Dermatol 2011;164:363-6.
39 **Saiag P, Grob JJ, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2015;51:2604-8.
40 Ah-Weng A, Marsden JR, Sanders DS, Waters R. Dermatofibrosarcoma protuberans treated by micrographic surgery. Br J Cancer 2002;87:1386-9.
41 Haycox CL, Odland PB, Olbricht SM, Casey B. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): growth characteristics based on tumor modeling and a review of

cases treated with Mohs micrographic surgery. Ann Plast Surg 1997;38:246-51.
42 Matin RN, Acland KM, Williams HC. Is Mohs micrographic surgery more effective than wide local excision for treatment of dermatofibrosarcoma protuberans in reducing risk of local recurrence? A Critically Appraised Topic. Br J Dermatol 2012;167:6-9.
43 Tsai YJ, Lin PY, Chew KY, Chiang YC. Dermatofibrosarcoma protuberans in children and adolescents: Clinical presentation, histology, treatment, and review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2014;67:1222-9.
44 Castle KO, Guadagnolo BA, Tsai CJ, Feig BW, Zagars GK. Dermatofibrosarcoma protuberans: long-term outcomes of 53 patients treated with conservative surgery and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:585-90.
45 Suit H, Spiro I, Mankin HJ, Efird J, Rosenberg AE. Radiation in management of patients with dermatofibrosarcoma protuberans. J Clin Oncol 1996;14:2365-9.
46 Ballo MT, Zagars GK, Pisters P, Pollack A. The role of radiation therapy in the management of dermatofibrosarcoma protuberans. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:823-7.
47 Sun LM, Wang CJ, Huang CC, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment results of 35 cases. Radiother Oncol 2000;57:175-81.
48 Haas RL, Keus RB, Loftus BM, et al. The role of radiotherapy in the local management of dermatofibrosarcoma protuberans. Soft Tissue Tumours Working Group. Eur J Cancer 1997;33:1055-60.
49 **Chen YT, Tu WT, Lee WR, Huang YC. The efficacy of adjuvant radiotherapy in dermatofibrosarcoma protuberans: a systemic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30:1107-14.
50 McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. J Clin Oncol 2005;23:866-73.
51 Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. J Clin Oncol 2010;28:1772-9.
52 Rutkowski P, Debiec-Rychter M, Nowecki Z, et al. Treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate with or without surgical resection. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:264-70.
53 *Ugurel S, Mentzel T, Utikal J, et al. Neoadjuvant imatinib in advanced primary or locally recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: a multicenter phase II DeCOG trial with long-term follow-up. Clin Cancer Res 2014;20:499-510.
54 Lemm D, Muegge LO, Hoeffken K, et al. Remission with Imatinib mesylate treatment in a patient with initially unresectable dermatofibrosarcoma protuberans--a case report. Oral Maxillofac Surg 2008;12:209-13.
55 Clarke LE. Fibrous and fibrohistiocytic neoplasms: an update. Dermatol Clin 2012;30:643-56, vi.
56 Odueyungbo M, Ratner D. Update on the Use and Treatment of Targeted Molecular Inhibitors for Locally Advanced and Metastatic Non-Melanoma Skin Cancers. Dermatol Surg 2016;42(Suppl 1):S49-56.
57 Pretel-Irazabal M, Tuneu-Valls A, Ormaechea-Perez N. Adverse skin effects of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor. Actas Dermosifiliogr 2014;105:655-62.
58 Gayner SM, Lewis JE, McCaffrey TV. Effect of resection margins on dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:430-3.
59 Khatri VP, Galante JM, Bold RJ, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: reappraisal of wide local excision and impact of inadequate initial treatment. Ann Surg Oncol 2003;10:1118-22.
60 Gloster HM, Jr., Harris KR, Roenigk RK. A comparison between Mohs micrographic surgery and wide surgical excision for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. J Am Acad Dermatol 1996;35:82-7.
61 *Cai H, Wang Y, Wu J, Shi Y. Dermatofibrosarcoma protuberans: clinical diagnoses and treatment results of 260 cases in China. J Surg Oncol 2012;105:142-8.
62 *Liang CA, Jambusaria-Pahlajani A, Karia PS, et al. A systematic review of outcome data for dermatofibrosarcoma protuberans with and without fibrosarcomatous change. J Am Acad Dermatol 2014;71:781-6.
63 *Hoesly PM, Lowe GC, Lohse CM, Brewer JD, Lehman JS. Prognostic impact of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans: a cohort study. J Am Acad Dermatol 2015;72:419-25.
64 Monnier D, Vidal C, Martin L, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a population-based cancer registry descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982 and 2002. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:1237-42.
65 Snow SN, Gordon EM, Larson PO, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a report on 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow-up and review of the literature. Cancer 2004;101:28-38.
66 Kabumoto T, Fujiwara H, Kariya N, et al. Skin metastasis of dermatofibrosarcoma protuberans with distinct morphological features, confirmed by COL1A1-PDGFB fusion gene analysis. J Am Acad Dermatol 2009;61:130-2.
67 Reha J, Katz SC. Dermatofibrosarcoma Protuberans. Surg Clin North Am 2016;96:1031-46.

* **à lire**
** **à lire absolument**

Traitement des kératoses actiniques : l'embarras du choix

Drs MICHAEL MÜHLSTÄDT[a], EVANGELIA TZIKA[a] et Pr WOLF-HENNING BOEHNCKE[a]

Rev Med Suisse 2020; 16: 646-50

Les kératoses actiniques sont les lésions précancéreuses les plus fréquentes du phénotype caucasien, présentant un risque de transformation en carcinomes épidermoïdes cutanés. L'incidence de ces derniers peut être réduite par la prophylaxie, le dépistage et la prise en charge dermatologique précoce. Alors que les kératoses actiniques isolées peuvent être facilement traitées par la cryothérapie ou le curettage, les lésions multiples, survenant souvent sur la peau chroniquement endommagée par le soleil, exigent des stratégies thérapeutiques plus puissantes, telles que des médicaments topiques cytostatiques ou immunomodulateurs, ou la thérapie photodynamique (PDT). Cet article donne un aperçu pratique des manifestations cliniques, de la prévention et du traitement des kératoses actiniques, et souligne le rôle des médecins généralistes dans la gestion de cette pathologie importante.

A plethora of choices: treating actinic keratoses

Actinic keratoses are the most frequent precancerous lesions on Caucasian skin, often giving rise to squamous cell carcinomas. Appropriate prophylaxis, screening, and early intervention can substantially reduce the incidence of the latter. While isolated actinic keratoses can easily be treated by means of cryotherapy or curettage, multiple lesions often occurring on chronically sun-damaged skin demand more potent therapeutic strategies, such as topical cytostatic or immunomodulatory drugs, or photodynamic therapy. In this review, we give a practice-oriented overview on clinical manifestations, prevention, and treatment of actinic keratoses, and we emphasise the role of general practitioners in the management of this important pathology.

INTRODUCTION

La kératose actinique est la pathologie cutanée précancéreuse la plus fréquente du phototype clair (I-II). Avec une prévalence de plus de 30% chez les patients à peau claire de 50 ans ou plus, il s'agit du motif le plus fréquent de consultation dermatologique.[1] Sans traitement, les kératoses actiniques présentent un risque de transformation en carcinomes épidermoïdes cutanés (également appelés «carcinomes spinocellulaires»). Le taux de progression estimé vers un cancer de la peau est de l'ordre de 0,1 à 16% par lésion par année.[2]

[a] Service de dermatologie et vénéréologie, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14
mmuh@hcuge.ch | evangelia.tzika@hcuge.ch
wolf-henning.boehncke@hcuge.ch

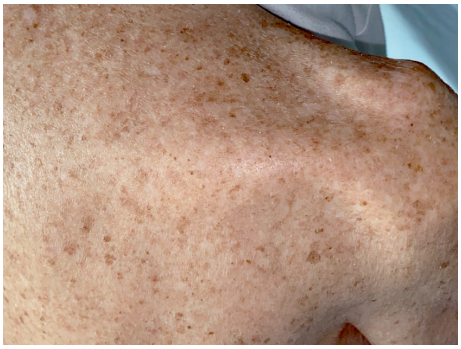
Le facteur de risque principal est l'exposition chronique et cumulative aux UV, qu'il s'agisse d'une exposition professionnelle ou lors des loisirs. Les patients présentent en général des signes d'endommagement cutané, notamment des éphélides et des lentigos solaires (**figure 1**). Par conséquent, les kératoses actiniques sont situées sur les zones photoexposées et notamment sur le cuir chevelu (en cas d'alopécie androgénétique avancée), le front, le nez, l'hélix de l'oreille et le dos des mains. Les patients peuvent se présenter avec une ou plusieurs lésions, mais souvent des lésions multiples sont présentes sur toute une zone de la peau endommagée par le soleil. Cette dernière constellation est appelée «cancérisation en champ».

Une prévention primaire est possible. L'enfance et l'adolescence sont des périodes clés pour les efforts de prévention, qui devraient se concentrer sur la réduction globale de l'exposition au soleil (minimisant l'incidence des coups de soleil chez les enfants) et sur l'aide à apprendre les habitudes de photoprotection. L'utilisation adéquate des écrans solaires est également un élément protecteur ainsi que la protection vestimentaire et le port d'un chapeau et de lunettes.[3]

Les kératoses actiniques sont généralement classées cliniquement par l'échelle Olsen en «légères», «modérées» et «sévères».[4] Bien que cette nomenclature soit très suggestive d'un développement sur un continuum (**figure 2**) où les lésions débutantes se présentent sous forme de macules squameuses, mal délimitées, qui deviennent progressivement plus infiltrées, se transformant en papules ou même en plaques de couleur chair, rose, rougeâtre ou brun-rougeâtre, des études histologiques récentes ont montré que cela ne correspond pas à l'agressivité clinique de la lésion.[5]

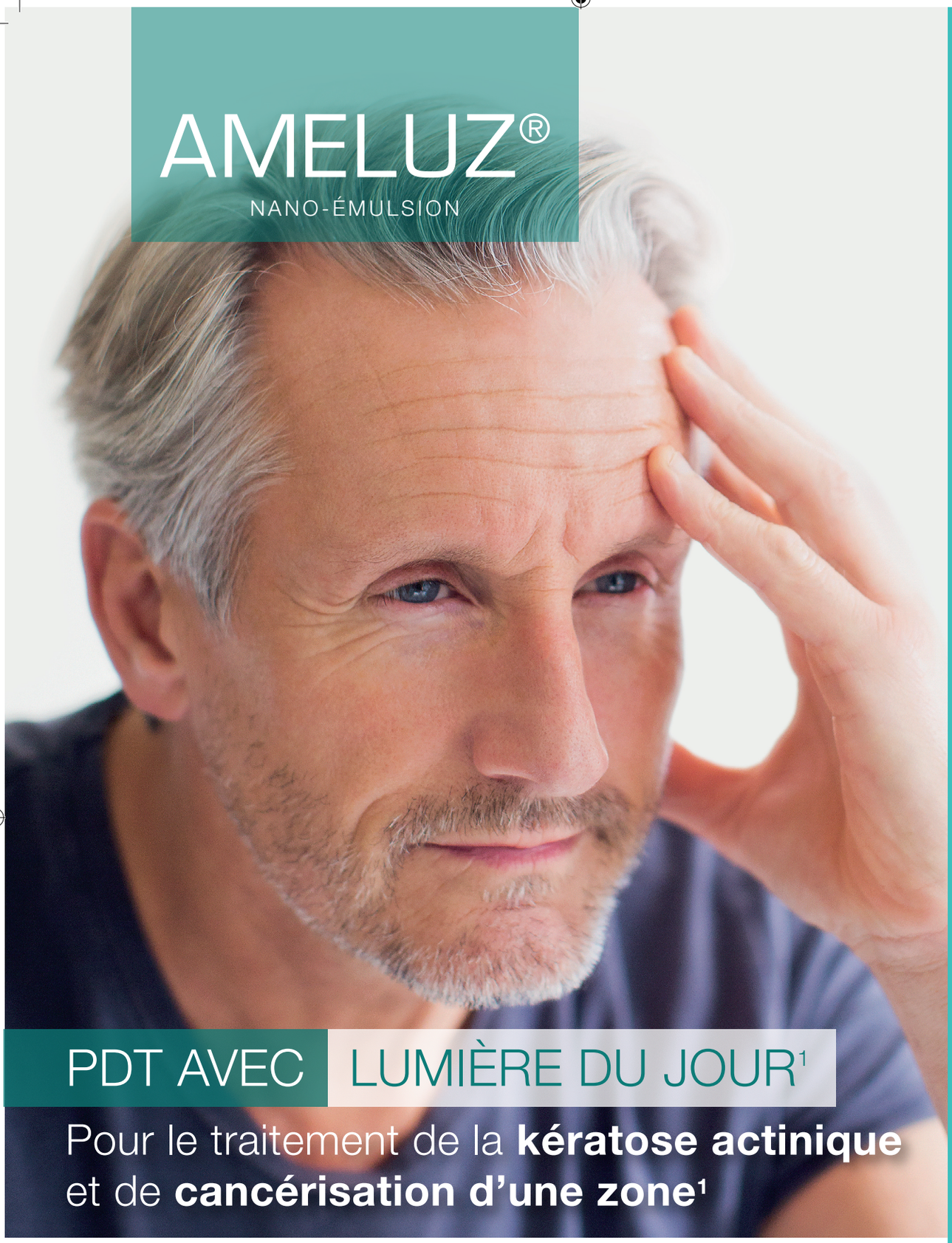
FIG 1 **Signes cliniques d'endommagement cutané**

L'exposition chronique aux UV induit des changements cutanés comme des éphélides, des lentigos solaires et des télangiectasies.



AMELUZ®

NANO-ÉMULSION



PDT AVEC LUMIÈRE DU JOUR[1]

Pour le traitement de la **kératose actinique** et de **cancérisation d'une zone**[1]

Dermatologica Widmer

Référence: 1 Information professionnelle AMELUZ®, www.swissmedicinfo.ch.

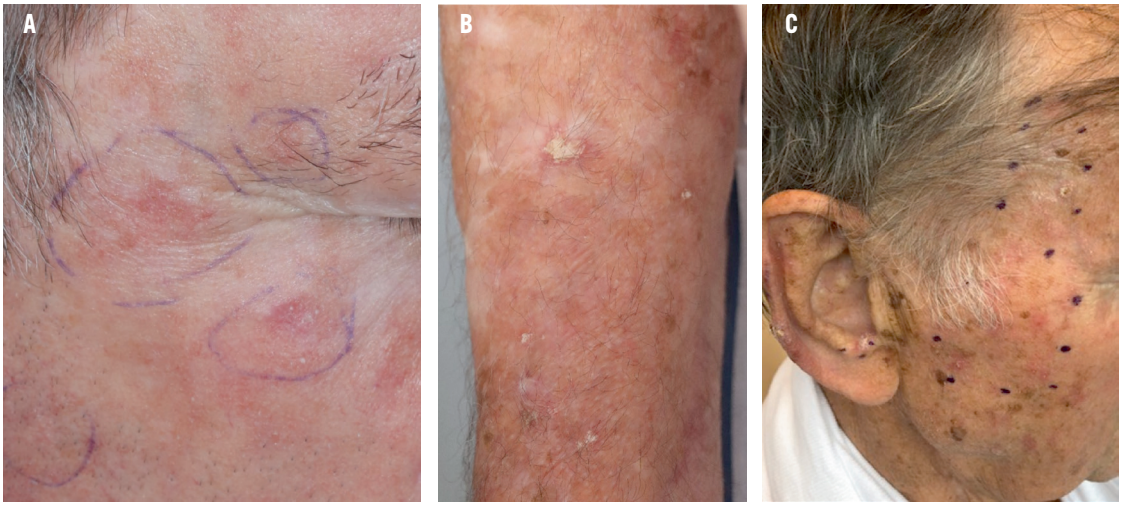
Information professionnelle abrégée AMELUZ®: C: 1 g de gel contient 78 mg d'acide aminolévulinique. **I:** Chez les adultes: traitement de la kératose actinique d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (grade Olsen 1 à 2), de cancérisation d'une zone et du carcinome basocellulaire superficiel et/ou nodulaire chez les adultes, qui ne peut être traité par voie chirurgicale en raison d'une morbidité éventuelle due à la maladie et/ou d'un mauvais résultat cosmétique. **P/E:** Dans le cadre du traitement de la kératose actinique (KA), une séance de PDT avec lumière du jour ou lumière rouge doit être utilisée pour une seule ou plusieurs lésions ou pour des zones cancérisées entières. Deux séances de PDT avec lampe à lumière rouge espacées d'une semaine environ doivent être utilisées dans le cadre du traitement du carcinome basocellulaire (CBC). Les lésions de la KA, les zones (cancérisées) ou les CBC doivent être réévalués trois mois après le traitement. Il faut renouveler le traitement, s'ils ne sont pas totalement guéris. AMELUZ® est utilisé en application sur la peau. Ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin ou d'un/e infirmier/ère expérimenté/e en PDT. Pour la préparation du traitement, dégraisser les lésions, éliminer les squames et les croûtes et rendre rugueuses les surfaces en douceur, en veillant à ne pas les faire saigner. Pour la PDT à la lumière du jour, une protection solaire avec filtres chimiques (LSF ≥30) doit être appliquée 15 minutes avant la préparation au traitement. AMELUZ® doit couvrir les lésions et les zones concernées ainsi qu'une partie d'environ 5 mm tout autour de celles-ci, en formant un film avoisinant 1 mm d'épaisseur. PDT avec une lampe à lumière rouge (KA, zones cancérisées, CBC): Après 3 heures d'incubation, essuyer le gel restant et illuminer la totalité de la zone traitée par une source de lumière rouge (spectre étroit autour de 630 nm et avec une dose de lumière d'environ 37 J/cm² ou spectre de 570 à 670 nm avec une dose de lumière comprise entre 75 et 200 J/cm²). PDT à la lumière du jour (KA et zones cancérisées): les patients doivent aller à l'extérieur dans un délai de 30 minutes après l'application du gel et s'exposer à la lumière du jour pendant 2 heures consécutives. **CI:** Hypersensibilité au principe actif, aux porphyrines, à l'arachide ou au soja ou à l'un des excipients; porphyrie; photodermatoses connues. **Préc:** Ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une allergie connue à l'arachide et au soja ou sur des lésions hémorragiques. Il faut veiller à ce qu'AMELUZ® n'entre pas en contact avec les yeux ou les muqueuses. L'utilisation concomitante de médicaments connus pour avoir un potentiel phototoxique ou photoallergique doit être évitée. Éviter toute exposition au soleil des lésions traitées pendant environ 48 heures. La PDT doit être immédiatement stoppée en cas d'observation d'une AGT. Aucune expérience chez les patients sous immunosuppresseurs, présentant des troubles de la coagulation héréditaires ou acquis, ayant une peau de type V ou VI ainsi que sur le traitement de la maladie de Bowen et des kératoses actiniques sévères ou des lésions pigmentées ou très infiltrées. Aucune expérience si la zone traitée est le siège de maladies de la peau ou si elle porte des tatouages. **IA:** Aucune étude, aucune connue. **EI:** Très fréquents au niveau du site d'application: érythème, douleurs, sensations de brûlures, prurit, œdème, formation de croûte, exfoliation, induration, paresthésie. Fréquents: céphalées; au niveau du site d'application: tension de la peau, vésicules, sécrétions, érosion, réaction, gêne, hyperalgésie, hémorragie, sensation de chaleur. Occasionnels: éruption pustuleuse, nervosité, dysesthésie, œdème palpébral, vision trouble, altération de la vue, maux de dos, frissons, sensation de chaleur, pyrexie, douleurs, fatigue, ulcère, échauffement; au niveau du site d'application: pustules, formation de vésicules, peau sèche, pétéchie, hyperkératose, changement de couleur, ulcère, enflure, inflammation, sécrétion des plaies. **S:** Conserver au réfrigérateur (2–8 °C). **P:** Tube de 2 g de gel. B. **Mise à jour de l'information:** Octobre 2018. La version exhaustive de l'information professionnelle est publiée sur www.swissmedicinfo.ch. **Louis Widmer SA, Rietbachstrasse 5, 8952 Schlieren-Zurich.**

Louis Widmer
SWISS DERMATOLOGICA

1009081

FIG 2 **Aspect clinique des kératoses actiniques**

Les lésions de grade I selon Olsen se présentent sous forme de macules érythémateuses mal définies (A), tandis que les lésions avancées (grade III) sont plus infiltrées (B). La présence de multiples lésions dans une seule région s'appelle « cancérisation en champ » (C).



De nombreuses thérapies sont disponibles pour traiter les kératoses actiniques. Tandis que certains traitements sont adaptés aux lésions uniques ou peu nombreuses, d'autres sont particulièrement utiles pour la prise en charge des lésions multiples, notamment développées dans un contexte de cancérisation en champ.

MODALITÉS DE TRAITEMENT DES KÉRATOSES ACTINIQUES ISOLÉES

Le traitement le plus commun pour les kératoses actiniques solitaires est la cryothérapie par l'azote liquide. Il est simple sur le plan de la procédure, largement disponible chez les dermatologues mais aussi chez les généralistes, et constitue une approche rapide et efficace des lésions cliniquement apparentes. Il n'existe pas d'approche standardisée sur la fréquence, la durée, l'intensité ou la température de la cryothérapie. Cela produit une variété d'approches, spécifiques à chaque médecin, et conduit à des résultats divers. Une application en spray de 2 × 10 secondes avec décongélation complète entre les deux applications semble être une méthode courante. Pendant l'application, les patients rapportent une douleur modérée qui peut devenir sévère dans certains cas. Dans les jours qui suivent la procédure, une rougeur, un œdème et des cloques sont souvent observés et semblent être indispensables pour un résultat réussi. En cas d'utilisation excessive ou sur la peau sensible, une hyper- ou hypopigmentation significative, des cicatrices et une perte de cheveux peuvent s'observer, comme avec toutes les engelures profondes.

Le curetage est une autre méthode rapide et efficace pour des lésions sporadiques. Ce traitement peut nécessiter une anesthésie locale et est plus efficace s'il est précédé par quelques jours d'application d'une pommade kératolytique (par exemple avec de l'urée et/ou de l'acide salicylique). Comme dans la cryothérapie, cicatrices et changements pigmentaires sont possibles. Une alternative technique au curetage est la destruction par laser ablatif (par exemple CO_2).

MODALITÉS DE TRAITEMENT POUR LA CANCÉRISATION EN CHAMP

Comme indiqué plus haut, la kératose actinique survient rarement comme un événement singulier. Les kératoses sont plutôt l'expression d'un dommage génétique sous-jacent d'une zone entière, avec des lésions précancéreuses visibles sporadiques. En tenant compte de cela, le traitement d'unités anatomiques entières est souvent nécessaire. Plusieurs thérapies « classiques » mais aussi des traitements innovants sont à disposition. Ils induisent tous une sorte de réponse inflammatoire à travers laquelle les cellules cancéreuses peuvent être attaquées et supprimées tout en n'agressant pas les tissus sains.

Le diclofénac sodique en gel à 3% dans un excipient d'acide hyaluronique est approuvé en Suisse pour le traitement des kératoses actiniques; il s'applique deux fois par jour pendant 60 à 90 jours. S'agissant d'un inhibiteur de la COX-2, il inhibe une voie pertinente de la cancérogenèse induite par les UV et présente des effets anti-inflammatoires, antiangiogéniques, antiprolifératifs et des mécanismes induisant l'apoptose.[6,7] Compte tenu de son effet doux, il semble être une bonne option pour les stades légers de kératoses actiniques.

L'application topique du cytostatique 5-fluorouracile (5-FU) est depuis longtemps la méthode de référence pour le traitement du terrain actinique. Le médicament interfère avec la synthèse de l'ADN et de l'ARN dans les cellules à division rapide, empêchant la prolifération et entraînant la mort cellulaire. Le 5-FU induit une inflammation locale qui peut être légèrement douloureuse. Utilisé en crème à 5% ou en formulation à 0,5% dans une combinaison fixe avec 10% d'acide salicylique, le 5-FU s'applique au moins une fois par jour pendant 3 à 4 semaines.

L'imiquimod induit une réponse inflammatoire par liaison au récepteur de type Toll 7 (TLR7), activant ainsi le système immunitaire, qui reconnaît ensuite les cellules cancéreuses. Le protocole standard consiste en une application topique de

la crème à 5% trois fois par semaine pendant 16 semaines. L'inflammation qui en résulte est essentielle pour l'efficacité du traitement et peut être parfois assez importante, entraînant des douleurs et des ulcérations cutanées. Une réactivation de maladies auto-immunes préexistantes a été rapportée. Malgré ces effets indésirables, l'imiquimod est généralement bien toléré.

Le mébutate d'ingénol a été le dernier ajout à l'arsenal thérapeutique. Il semble avoir deux mécanismes d'action distincts et complémentaires: la nécrose rapide initiale des lésions traitées dans les heures qui suivent l'application, suivie d'une toxicité cellulaire spécifique médiée par les neutrophiles et dépendante des anticorps durant quelques jours.[8] Le gel de mébutate d'ingénol à 150 µg/g est appliqué une fois par jour pendant 3 jours consécutifs sur le visage ou le cuir chevelu, alors que la formulation à 500 µg/g s'administre une fois par jour pendant 2 jours consécutifs sur le tronc ou les extrémités. Typiquement, le mébutate d'ingénol induit des réactions inflammatoires locales de la peau dans la première semaine suivant le traitement, qui s'estompent lentement et disparaissent en deux semaines. La commercialisation du médicament par l'Union européenne a été suspendue en janvier 2020 après des rapports faisant état d'une possible induction de carcinomes dans des zones précédemment traitées.[9]

Une modalité qui est devenue de plus en plus intéressante dans le traitement en champ des kératoses actiniques est la thérapie photodynamique (PDT). Elle combine l'application topique d'un agent photosensibilisant suivie d'une irradiation de lumière visible. Le photosensibilisateur, généralement l'acide 5-aminolévulinique ou son ester méthylique, est préférentiellement absorbé par les kératinocytes cancéreux et est ensuite transformé en protoporphyrine IX, une molécule instable. Son exposition à la lumière visible conduit à l'induction d'espèces réactives d'oxygène, à savoir le singulet d'oxygène, tuant par la suite la cellule. Comme les cellules tumorales, qui sont métaboliquement plus actives, ont absorbé plus de photosensibilisateur, cette thérapie entraîne une destruction relativement sélective des cellules cancéreuses. Lorsque la protoporphyrine IX n'est pas seulement limitée à l'intérieur de la cellule, mais qu'elle diffuse dans l'espace intercellulaire, elle peut activer directement les terminaisons de nerfs libres et induire une douleur intense. Cela a été un effet limitant et malheureusement célèbre des premiers protocoles de traitement dits «classiques» (application de 5-ALA ou MET-ALA, puis attente de 3 heures sous occlusion à l'épreuve de la lumière, puis activation par la lumière rouge ou bleue pendant environ 7 minutes). Les nouveaux protocoles pour ce que l'on appelle *daylight PDT* ou *indoor daylight PDT* ont tenu compte de cette problématique et ne sont plus douloureux. Ils sont recommandés pour traiter les kératoses actiniques.[10] L'efficacité de la PDT peut être augmentée et homogénéisée par prétraitement avec un laser fractionné ablatif.[11]

La radiothérapie peut être une option pour le traitement de grands champs chez les patients âgés; elle donne souvent d'excellents résultats cosmétiques.[12] Les protocoles standards recommandent six séances de traitement sur 3 semaines. Cependant, l'induction possible des tumeurs à un stade plus avancé doit être discutée.

Toutes ces stratégies thérapeutiques doivent être utilisées de façon répétitive et/ou sur de longues périodes de temps (semaines), et elles induisent presque inévitablement une inflammation (parfois douloureuse). L'observance des patients est donc un facteur décisif déterminant le succès du traitement. Une information adéquate des patients avant le traitement ainsi qu'une bonne relation entre le patient et le médecin traitant sont essentielles à cet égard.[13]

GESTION DES KÉRATOSES ACTINIQUES CHEZ LES PATIENTS IMMUNODÉPRIMÉS

L'immunosuppression est un facteur de risque important pour le développement de kératoses actiniques et de cancers cutanés non mélanocytaires. Les sujets ayant bénéficié d'une transplantation d'organes sont de plus en plus nombreux. Les progrès effectués dans leur prise en charge ont accru la durée de survie après la greffe à plus de 20 ans.[14] On estime que jusqu'à 40% de ces patients développent des tumeurs prémalignes dans les 5 premières années de l'immunosuppression.[15] Le risque accru de cancer cutané est lié à l'immunosuppression ainsi qu'aux propriétés spécifiques du médicament.[16] Ainsi, des contrôles cliniques étroits sont indiqués. Le groupe de travail du registre suisse du traitement de la kératose actinique (REAKT) recommande un dépistage complet annuel pour assurer un diagnostic précoce et un traitement rapide et agressif. Un traitement préventif de PDT peut être indiqué chez les patients à haut risque.

CONSIDÉRATIONS PRATIQUES

À ce jour, la cryothérapie et le curetage demeurent les traitements les plus fréquemment utilisés pour les kératoses actiniques isolées. L'introduction du concept de «cancérisation en champ» conduit à une augmentation des «traitements en champ» par 5-FU, imiquimod, diclofénac, PDT ou radiothérapie (**tableau 1**). Leur principal avantage est en premier lieu le traitement non seulement des lésions visibles mais aussi des atteintes précliniques. Fait intéressant, une étude récente ayant comparé directement ces modalités a montré la supériorité du 5-FU sur les autres thérapies, qui en Suisse est également l'option thérapeutique la moins chère.[17] Ce résultat est étayé par une méta-analyse en réseau antérieure.[18]

Les lésions hyperkératosiques devraient être prétraitées pendant quelques jours avec un onguent kératolytique afin d'éviter la douleur pendant le curetage ou la pénétration insuffisante du médicament topique appliqué lors des traitements pharmacologiques, y compris la PDT. Ainsi, le «préconditionnement» des lésions cibles peut être nécessaire, par exemple par utilisation de produits kératolytiques tels que l'acide salicylique, ou par des mesures physiques telles que le curetage ou la création de pores à l'aide de lasers fractionnés ablatifs.

L'induction de réactions cutanées locales douloureuses peut affecter considérablement la compliance du patient ou même mener à l'arrêt du traitement. Il s'agit d'une question pertinente chez les patients bénéficiant d'un traitement par 5-FU ou imiquimod, car les protocoles respectifs prévoient l'application régulière du médicament sur de longues périodes de temps,

TABLEAU 1 Résumé des traitements à disposition pour les kératoses actiniques

[a]Commercialisation suspendue en UE depuis janvier 2020.
PDT : thérapie photodynamique ; 5-FU : 5-fluorouracile.

Kératose actinique isolée	Kératoses actiniques multiples (cancérisation en champ)
Application unique • Curetage • Cryothérapie (azote liquide) • Laser ablatif (par exemple CO_2)	**Application unique** • PDT
	Application pendant quelques jours • Mébutate d'ingénol[a] • Radiothérapie
	Application pendant quelques semaines • Diclofénac sodique 5 % gel • 5-FU • Imiquimod

Tout traitement est suivi par un temps de rétablissement d'environ 2 semaines.

ce qui induit une réaction inflammatoire (érythème, érosions, croûtes). Cette irritation semble moins prononcée en cas d'utilisation du diclofénac. Le traitement avec le mébutate d'ingénol entraîne une réaction aiguë au début, qui s'estompe sur 2 semaines.

Avec l'absence de douleur dans les protocoles de *daylight PDT*, cette modalité combine l'avantage d'une application pilotée par le médecin avec le résultat non cicatriciel d'un traitement topique.[17,19] Cependant, le patient doit être bien informé de la présence, pendant environ 2 semaines, de rougeurs inflammatoires et de squames et/ou de croûtes.

CONCLUSION

La kératose actinique est la pathologie cutanée précancéreuse la plus fréquente dans la population de phototype clair (I-II), avec un potentiel d'évolution vers un carcinome épidermoïde cutané. La lumière UV étant le principal facteur de risque, les différentes méthodes de protection solaire (comportementale, vêtements, crème solaire) sont un moyen efficace de prévention primaire. Les options thérapeutiques comprennent notamment la cryothérapie et le curetage pour les lésions sporadiques, ainsi que le 5-fluorouracile (5-FU), le diclofénac, l'imiquimod, le mébutate d'ingénol, la thérapie photodynamique (PDT), ou la radiothérapie pour traiter la cancérisation en champ. Les patients immunodéprimés, tels que ceux qui ont bénéficié d'une transplantation d'organe, nécessitent une surveillance particulièrement stricte, idéalement une fois par an, et peuvent bénéficier du traitement préventif par PDT.

Conflit d'intérêts : Michael Mühlstädt a reçu des bourses de voyage de la part de et/ou a participé à des *advisory boards* de LEO Pharma, Galderma et Louis Widmer. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La kératose actinique est la pathologie cutanée précancéreuse la plus fréquente en Europe centrale
- Sans traitement, elle présente un potentiel d'évolution en carcinome épidermoïde cutané
- La lumière UV est le principal facteur de risque, entraînant la survenue de kératoses actiniques principalement sur les zones photoexposées, généralement en combinaison avec d'autres signes de dommages causés par une exposition chronique aux rayonnements UV
- Éviter l'exposition aux sources UV artificielles et limiter l'exposition à la lumière du soleil ainsi que l'utilisation d'écrans solaires sont des mesures efficaces pour la prévention primaire des kératoses actiniques
- Les non-dermatologues, à savoir les médecins généralistes, ont un rôle important à jouer dans la prise en charge des patients atteints de kératoses actiniques en traitant les lésions isolées par cryothérapie ou curetage et en référant les patients atteints d'une cancérisation en champ et les sujets immunosupprimés pour un suivi dermatologique

1 *Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, et al. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. J Invest Dermatol 2013;133:1971-8.
2 Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. Clin Dermatol 2004;22:189-96.
3 Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. Lancet 1999;354:723-9.
4 Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. J Am Acad Dermatol 1991;24:738-43.
5 Schmitz L, Kahl P, Majores M, et al. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30:1303-7.
6 Rundhaug JE, Fischer SM. Cyclo-oxygenase-2 plays a critical role in UV-induced skin carcinogenesis. Photochem Photobiol 2008;84:322-9.
7 Fecker LF, Stockfleth E, Nindl I, et al. The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Br J Dermatol. 2007;156(Suppl 3):25-33.
8 Rosen RH, Gupta AK, Tyring SK. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. J Am Acad Dermatol 2012;66:486-93.
9 LEO Pharma initiates voluntary withdrawal of marketing authorization and possible voluntary withdrawal of Picato® in the EU and EEA. Marketing of Picato® continues in US and elsewhere. LEO Pharma Press Release. Janvier 2020. Disponible sur : www.leo-pharma.com/media-center/news/leo-pharma-initiates-voluntary-withdrawal--of-marketing-authorization, consulté le 22/01/2020.
10 Gaide O, Hofbauer GFL, Hunger R, Mühlstädt M, Plaza T. Consensus on daylight photodynamic therapy (dl-PDT) in Switzerland. Dermatologica Helvetica 2015;27:34-7.
11 *Morton CA, Szeimies RM, Basset-Seguin N, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019. Part 1: treatment delivery and established indications – actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019;33:2225-38.
12 Dinehart SM, Graham M, Maners A. Radiation therapy for widespread actinic keratoses. J Clin Aesthet Dermatol 2011;4:47-50.
13 **Hofbauer G, Anliker M, Boehncke WH, et al. Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin. Swiss Med Wkly 2014;144:w14026.
14 Ulrich C, Christophers E, Sterry W, Meyer T, Stockfleth E. Skin diseases in organ transplant patients. Hautarzt 2002;53:524-33.
15 Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. Recent Results Cancer Res 2002;160:251-8.
16 Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. N Engl J Med 2012;367:329-39.
17 *Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. N Engl J Med 2019;380:935-46.
18 Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. Br J Dermatol 2013;169:250-9.
19 Mühlstädt M. Ingenol Mebutate vs. Daylight Photodynamic Therapy in a Kidney Transplant Recipient. Dermatology 2016;232(Suppl 1):20-3.

* **à lire**
** **à lire absolument**

QCM D'AUTO-ÉVALUATION

Testez vos connaissances...

Traitement des kératoses actiniques: l'embarras du choix

(*voir article p. 646*)

1. Parmi les stratégies thérapeutiques suivantes, laquelle (lesquelles) ne peut (peuvent) PAS être utilisée(s) pour traiter la cancérisation en champ?

- ☐ **A.** La chimiothérapie topique (par exemple 5-FU)
- ☐ **B.** L'immunomodulation topique (par exemple imiquimod)
- ☐ **C.** La destruction physique (cryothérapie)
- ☐ **D.** La thérapie photodynamique à l'aide de sources de lumière artificielle
- ☐ **E.** La thérapie photodynamique utilisant la lumière naturelle du soleil

Pemphigoïde bulleuse induite par l'immunothérapie antitumorale

(*voir article p. 624*)

4. Parmi les affirmations suivantes concernant la pemphigoïde bulleuse, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ **A.** La pemphigoïde bulleuse est une maladie auto-immune caractérisée par un clivage au niveau de la jonction dermo-épidermique
- ☐ **B.** L'examen clinique retrouve des pustules confluentes
- ☐ **C.** Les lésions laissent des cicatrices
- ☐ **D.** La maladie peut être induite par toutes les immunothérapies antitumorales
- ☐ **E.** L'atteinte cutanée peut engager le pronostic vital et nécessiter un traitement systémique

Dermatofibrosarcoma protuberans: aspects clinico-pathologiques et prise en charge

(*voir article p. 640*)

2. Parmi les propositions suivantes concernant la prise en charge du DFSP, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ **A.** Un bilan d'extension est toujours indiqué
- ☐ **B.** Le risque de récidive locale après excision en chirurgie standard est négligeable
- ☐ **C.** La chirurgie micrographique permet une analyse de la totalité des marges, identifiant les projections tumorales dans les tissus adjacents
- ☐ **D.** En cas de récidive, une reprise chirurgicale avec radiothérapie adjuvante est toujours indiquée
- ☐ **E.** Après excision en tissu sain, un suivi clinique n'est pas nécessaire

Angiodermite nécrotique: un ulcère à connaître

(*voir article p. 636*)

5. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? L'angiodermite nécrotique est:

- ☐ **A.** Une cause rare d'ulcère
- ☐ **B.** Associée à l'insuffisance rénale
- ☐ **C.** Associée à l'HTA
- ☐ **D.** Prédominante chez les sujets âgés
- ☐ **E.** Causée par un agent infectieux

Pathologie digitale pour le dermatologue

(*voir article p. 618*)

3. Définir ce qui est juste. La pathologie digitale...

- ☐ **A.** facilite le partage des images, améliore le flux de travail et la sécurité des patients
- ☐ **B.** freine la recherche et la collaboration multidisciplinaire
- ☐ **C.** permet de réaliser des économies en optimisant les performances du personnel
- ☐ **D.** améliore l'assurance de qualité lors de la téléconsultation, de l'enseignement en temps réel et de l'archivage des diapositives
- ☐ **E.** ne joue aucun rôle dans la formation des pathologistes et des dermatologues

Borréliose de Lyme vue par le dermatologue, en pratique en 2020

(*voir article p. 629*)

6. Parmi les propositions de réponses suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correctes? La sérologie est toujours positive dans:

- ☐ **A.** L'arthrite de Lyme
- ☐ **B.** L'érythème migrant multiple
- ☐ **C.** L'acrodermatite chronique atrophiante
- ☐ **D.** La neuroborréliose précoce
- ☐ **E.** La neuroborréliose tardive

Réponses correctes: 1C, 2C, 3ACD, 4ADE, 5CD, 6ACE

La vasopressine chez le patient en état critique

Dr LOREDANA CUDA[a], Pr LUCAS LIAUDET[a] et Dr NAWFEL BEN-HAMOUDA[a]

Rev Med Suisse 2020; 16: 652-6

La vasopressine (AVP) est une hormone post-hypophysaire connue initialement pour ses effets antidiurétiques. Dans cet article de synthèse, nous rappelons les particularités biochimiques et pharmacologiques de l'AVP et de ses analogues. De nos jours, sa principale indication en médecine intensive est le choc vasoplégique, eu égard à ses propriétés vasopressives qui sont liées à l'activation des récepteurs V1 du muscle lisse des vaisseaux sanguins, résultant en une puissante vasoconstriction. L'évidence scientifique de l'apport de l'AVP, et de ses bénéfices potentiels par rapport à la noradrénaline dans le choc vasoplégique, est revue en détail dans cet article. De même, nous présentons les autres indications de la vasopressine chez le patient en état critique, sur la base des études récentes et les recommandations des sociétés savantes.

Vasopressin in the critically ill patient

Vasopressin (AVP) is a posterior pituitary hormone initially known for its antidiuretic actions. In this article, we recall the biochemical and pharmacological characteristics of the AVP and its analogues. Currently, its main indication in critical care medicine is vasoplegic shock in view of its vasopressive properties. This strong vasopressive activity is related to the activation of V1 receptors located in the vascular smooth muscle. The scientific evidence of the AVP therapy, and its potential benefits versus norepinephrine in vasoplegic shock, is reviewed in this article. Similarly, we present the other indications of vasopressin in the critical patient, based on recent studies and international guidelines.

INTRODUCTION

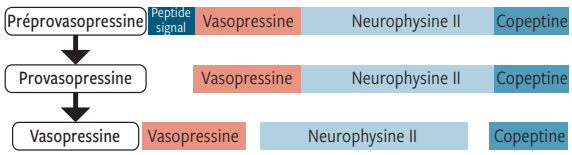
La vasopressine (AVP: 8-arginine vasopressine, Empressin ou Pitressin), un nonapeptide de 1080 daltons, est synthétisée sous forme de prohormone (préprovasopressine) dans les noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus (HT), puis stockée dans la posthypophyse, avant d'être libérée sous forme d'hormone active par exocytose dans la circulation systémique (**figure 1**).[1-3] Elle est rapidement métabolisée par le foie et le rein, avec une demi-vie de 10-35 minutes. Deux analogues de synthèse de l'AVP existent (**figure 2**) avec des propriétés pharmacologiques différentes, la terlipressine (Glypressine), avec une demi-vie de six heures, et la desmopressine (Minirin), au pouvoir antidiurétique dix fois plus grand que l'AVP, mais au pouvoir vasoconstricteur 1500 fois moins grand, dont la demi-vie est de 158 minutes.[4]

[a]Service de médecine intensive adulte et centre des grands brûlés, CHUV, 1011 Lausanne
loredana.cuda@chuv.ch | lucas.liaudet@chuv.ch
nawfel.ben-hamouda@chuv.ch

La libération de l'AVP est principalement régulée par l'osmolarité plasmatique, détectée par des osmorécepteurs hypothalamiques qui maintiennent une osmolarité plasmatique entre 285 et 290 mosm/l.[5,6] Elle est aussi régulée en fonction de la volémie et de la pression artérielle, par l'intermédiaire de volorécepteurs au niveau des oreillettes et de barorécepteurs carotidiens. Ainsi, une baisse de la pression artérielle de plus de 10% entraîne une augmentation de l'AVP plasmatique jusqu'à dix fois.[5] La libération d'AVP est encore modulée par les catécholamines (stimulation par effet α1-adrénergique et inhibition par effet α2- et β-adrénergiques)[5] et d'autres facteurs résumés dans le **tableau 1**. Les actions de l'AVP sont médiées par quatre types de récepteurs: V1a, V2, V3 (ou V1b) et OTR, dont la localisation et l'action physiologique sont présentées dans la **figure 3**.

FIG 1 **Biosynthèse de la vasopressine**

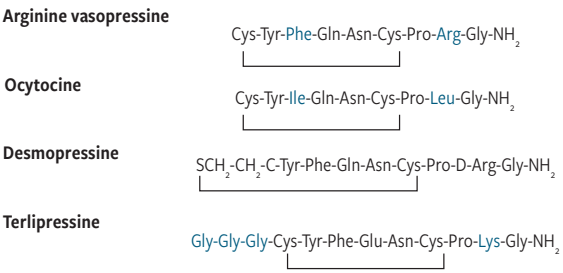
La vasopressine (codée par un gène porté sur le chromosome 20) est principalement synthétisée dans les neurones des noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus sous forme de préprohormone de 164 acides aminés, la préprovasopressine, qui contient une molécule de vasopressine, une molécule de neurophysine II et une molécule de copeptine. Le peptide signal est clivé pour donner une prohormone: la provasopressine. Cette prohormone est transportée jusqu'à la posthypophyse et libérée à ce niveau dans le sang par exocytose. La liaison entre neurophysine et vasopressine est rompue dans le sang.



(*D'après réf.*[42]).

FIG 2 **Structure de la vasopressine et de ses analogues**

Un pont disulfure relie les résidus cystéine dans différents peptides.



(*D'après réf.*[4,6]).

TABLEAU 1 Différents facteurs influençant la libération de l'AVP

AVP: vasopressine; ↑: augmentation; ↓: diminution.

Stimulation: libération d'AVP	Diminution: libération d'AVP
• ↑ Osmolarité plasmatique • Hypovolémie • Hypotension artérielle • Hypoxie • Acidose • Hypothyroïdie • Hyperthermie • Ventilation en pression positive • Douleur • Stress • Exercice physique • Nausées • Nicotine • Traumatisme/chirurgie • Noradrénaline	• ↓ osmolarité plasmatique • Hypervolémie • Hypertension artérielle • Ethanol • Diabète insipide central • Noradrénaline (à fortes doses)

(*D'après réf.*[5,43]).

PLACE DE LA VASOPRESSINE ET DE SES ANALOGUES CHEZ LE MALADE EN ÉTAT CRITIQUE

Les posologies correspondant aux indications décrites ci-dessous sont présentées dans le **tableau 2**.

Choc vasoplégique

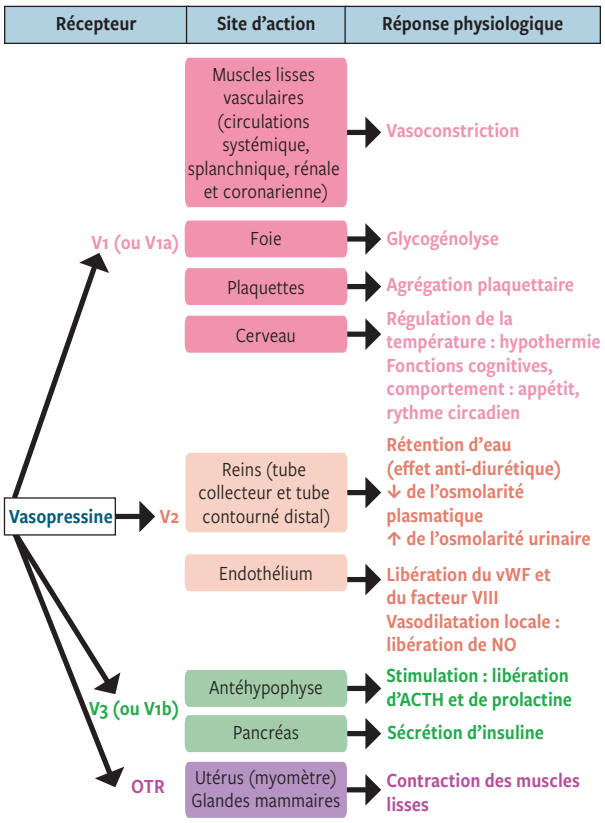
Le choc vasoplégique (ou distributif) est pathognomonique du choc septique, mais peut aussi s'observer après chirurgie cardiaque en circulation extracorporelle (CEC), en postopératoire de chirurgie non cardiaque, chez les brûlés et les polytraumatisés.[7] Dans le choc septique, les taux plasmatiques d'AVP augmentent initialement, puis baissent dans les 24 heures, réalisant un tableau de déficit relatif en vasopressine, traduisant un épuisement des stocks post-hypophysaires ou une réduction de sa sécrétion, secondaire à une dysfonction sympatho-adénergique. Il existe aussi une diminution de son effet vasoconstricteur[7] reflétant une diminution de l'expression des récepteurs V1a et/ou l'activation de récepteurs V2 (vasodilatateurs) dans le muscle lisse vasculaire.[3-5,7,8]

L'emploi de la vasopressine dans le choc vasoplégique a fait l'objet d'études randomisées dans le choc septique et le choc vasoplégique post-CEC. L'étude VASST (778 patients), comparant AVP et noradrénaline (NOR) dans le choc septique, n'a pas montré de différence significative en termes de mortalité ou d'effets indésirables, bien que, dans le sous-groupe de patients avec une forme peu sévère de choc, un léger avantage de survie avec l'AVP ait été observé.[9] Les dernières recommandations de la Surviving Sepsis Campaign stipulent ainsi que l'AVP peut être utilisée en deuxième intention (jusqu'à 0,03 UI/min IV) en association avec la NOR pour le traitement de l'hypotension du choc septique.[10]

Pour le choc vasoplégique post-chirurgie cardiaque, l'étude VANCS (300 patients) a montré la réduction significative d'un critère de jugement composite (mortalité et complications graves à J 28) chez les patients sous AVP en comparaison à la NOR, suggérant la supériorité de l'AVP dans ce contexte.[11]

FIG 3 Différents récepteurs et sites d'action de la vasopressine

La figure indique les réponses physiologiques correspondant à la stimulation de chacun des différents récepteurs de la vasopressine (V1, V2, V3 et OTR).
NO: monoxyde d'azote; OTR: récepteur de l'ocytocine; vWF: von Willebrand; ↓: diminution; ↑: augmentation.



(*D'après réf.*[5,42-44]).

TABLEAU 2 Posologies recommandées de vasopressine ou de ses analogues selon l'indication

AAP: antiagrégant plaquettaire; vW: von Willebrand.

Indication	Posologie, voie d'administration	Réf.
Choc septique	• Vasopressine 0,01-0,04 UI/min IV	10
Troubles de l'hémostase	• En cas d'hémorragie cérébrale sous AAP: desmopressine 0,4 µg/kg IV dose unique • En cas d'hémorragie massive sous AAP ou chez un porteur de la maladie de vW: desmopressine 0,3 µg/kg IV sur 30 min en dose unique	26 24
Hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes	• Terlipressine 2 mg/4 h IV pendant 48 h, puis 1 mg/4 h (5 jours au total)	32
Syndrome hépato-rénal	• Terlipressine 0,5-1 mg/4-6 h IV, puis 2 mg/4-6 h IV	32
Hémoptysie	• Terlipressine à diluer dans 1mg dans 5 ml en endobronchique • Terlipressine 2 mg en IV lente, puis 1-2mg/6 h IV	35 36
Diabète insipide	• Desmopressine 5-40 UI/j intranasal ou 1-4 µg/j IV ou 0,3-0,6 mg/j PO	42

Toutefois, il s'agit d'une évidence insuffisante pour que des recommandations fermes sur l'emploi de l'AVP dans le choc vasoplégique post-CEC puissent être formulées et de nouvelles études doivent être réalisées.

Un possible effet bénéfique rénal de l'AVP comparé à la NOR a été suggéré dans les deux études précitées, et un effet similaire a été rapporté dans une méta-analyse récente de 17 études (2833 patients) dans le choc vasoplégique. Ce résultat est à interpréter avec prudence au vu de la grande hétérogénéité des études incluses dans la méta-analyse.[12] De plus, un essai clinique chez des patients en choc septique (étude VANISH, 409 patients) n'a pas démontré une réduction significative de l'insuffisance rénale avec l'AVP comparé à la NOR.[13] Ainsi, même si certains arguments plaident en faveur d'un effet rénal bénéfique de l'AVP dans le choc vasoplégique, on ne peut pour l'heure apporter de conclusions définitives et d'autres études devront préciser cet aspect particulier.

Selon une méta-analyse de 32 essais randomisés (3088 patients en choc vasoplégique), les patients sous catécholamines seules présentaient plus d'épisodes de fibrillation auriculaire que ceux traités par catécholamines et AVP, un bénéfice non négligeable, en particulier en postopératoire d'une chirurgie cardiaque.[14] Cependant, cet effet est à tempérer au vu d'un risque apparemment plus élevé de complications ischémiques associé à l'emploi de l'AVP, tel que démontré dans une méta-analyse dans le choc septique.[15] A cet égard, il convient de rappeler qu'au vu de son effet vasoconstricteur puissant, l'AVP doit être proscrite dans toutes les situations d'ischémie avérée, notamment myocardique, digestive et des extrémités, ainsi que dans les artériopathies périphériques sévères.

Concernant les analogues de l'AVP, plusieurs études n'ont pas montré la supériorité de la terlipressine sur la NOR dans le choc septique.[16,17] En revanche, des données récentes encourageantes ont été publiées sur la sélépressine, un analogue sélectif des récepteurs V1a. Dans une étude pilote chez 53 patients, la sélépressine a permis de réduire plus rapidement la NOR, tout en maintenant un meilleur équilibre liquidien et en réduisant la durée de ventilation mécanique.[18] Ces résultats sont en cours de validation dans une large étude prospective (SEPSIS-ACT, NCT02508649).[19]

En pratique courante, l'AVP est souvent utilisée en association avec la NOR pour restaurer le tonus vasculaire, généralement en deuxième intention lorsque les doses de NOR sont importantes, pour autant que le patient soit euvolémique et que l'on évite des doses > 0,03 UI/min (recommandations de la Surviving Sepsis Campaign).[10] De plus, en cas de vasoplégie avec hypertension pulmonaire concomitante, l'AVP pourrait s'avérer intéressante car elle peut restaurer le tonus vasculaire systémique sans augmenter les résistances vasculaires pulmonaires, possiblement via un effet vasodilatateur pulmonaire médié par la libération du NO par des récepteurs V2.[20]

Choc hémorragique

Les observations, obtenues dans le choc hémorragique, principalement chez l'animal, font état d'une augmentation initiale rapide suivie d'une baisse du taux sérique d'AVP, constituant ainsi un déficit relatif.[21] Une méta-analyse de 15 travaux expérimentaux a montré la supériorité d'un traitement d'AVP par rapport aux autres vasopresseurs et à une réanimation liquidienne seule.[22] Une étude randomisée chez des patients polytraumatisés comparant réanimation liquidienne seule ou en association avec l'AVP a montré que cette dernière permettait une épargne liquidienne, toutefois sans influence significative sur la mortalité.[23] Dans les hémorragies massives post-traumatiques, les recommandations européennes ne retiennent pas à l'heure actuelle le recours à l'AVP vu le manque d'études.[24]

Troubles acquis de l'hémostase

La desmopressine, par son action sur le récepteur V2, augmente la libération endothéliale du facteur de von Willebrand et du facteur VIII, produisant un effet procoagulant en activant les plaquettes.[25-27] Deux méta-analyses portant sur la desmopressine en périopératoire[25,28] ont montré un potentiel bénéfice sur les besoins transfusionnels en chirurgie cardiaque, durant laquelle les patients reçoivent fréquemment des antiagrégants plaquettaires (AAP). La Société Européenne d'Anesthésiologie recommande d'administrer la desmopressine (0,3 µg/kg IV) lors d'hémorragies massives survenant sous traitement antiplaquettaire ou lors de dysfonction plaquettaire, ainsi que chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand.[24] La Neurocritical Care Society recommande aussi l'administration de desmopressine (0,4 µg/kg IV) en cas d'hémorragie cérébrale sous AAP en plus de la transfusion de plaquettes.[26]

Complications de la cirrhose

L'AVP réduit, via les récepteurs V1a, le flux dans la veine porte et ses collatérales, abaissant la pression dans les varices œsophagiennes (VO). La terlipressine, qui a une durée de vie plus longue que l'AVP, est ainsi associée à un bon contrôle du saignement et à une diminution de la mortalité en cas d'hémorragie digestive sur rupture de VO.[29,30] Cet effet de la terlipressine a été comparé à celui de la somatostatine et de l'octréotide dans une étude multicentrique randomisée (78 patients). Aucune différence significative en termes de mortalité et d'incidence de nouveau saignement des VO n'a été démontrée pour l'un ou l'autre des agents utilisés.[31] Ainsi, les recommandations ne privilégient pas une molécule vasoconstrictrice particulière dans ce contexte.[32,33]

Dans le syndrome hépato-rénal, le traitement de première ligne associe terlipressine et albumine selon les recommandations de l'European Association for the Study of the Liver.[32] Cependant, une revue systématique Cochrane incluant dix essais randomisés n'a pas conclu à la supériorité de la terlipressine par rapport à d'autres drogues vasoactives, en association avec l'albumine, dans cette indication.[34]

Hémoptysie

L'administration de terlipressine peut être nécessaire devant une hémoptysie menaçante (insuffisance respiratoire aiguë, volume cumulé >200 ml en moins de 48-72 heures ou > 200 ml en une fois) ou en cas d'échec d'un traitement topique, car la terlipressine entraîne une vasoconstriction des vaisseaux bronchiques, une réduction du débit cardiaque et un effet

spasmogène sur les muscles lisses bronchiques.[35] Dans une série de 20 patients présentant des hémoptysies traitées par des bolus de terlipressine pendant cinq jours, cinq succès partiels (réduction de récidive) ont été rapportés.[36] L'instillation endobronchique de terlipressine peut être intéressante par rapport à l'administration par voie générale, car elle produit un effet hémostatique similaire sans influence sur la circulation systémique.[37]

Arrêt cardiorespiratoire

L'effet vasoconstricteur isolé de l'AVP pourrait être un avantage théorique en cas d'arrêt cardiorespiratoire (ACR), en comparaison à l'adrénaline qui favorise les troubles du rythme ventriculaire par son effet β1-adrénergique.[38] Cependant, les études cliniques n'ont pas confirmé un tel avantage de l'AVP dans l'ACR. Une revue systématique[39] ainsi qu'une méta-analyse[40] n'ont en effet pas montré de réduction de la mortalité ni de bénéfice sur le pronostic neurologique en comparant l'AVP (bolus de 40 UI) à l'adrénaline au cours de la réanimation. Dans les recommandations, l'AVP ne fait par conséquent pas partie de l'algorithme de l'Adult Advanced Life Support.[41]

Diabète insipide central

Le diabète insipide est caractérisé par une incapacité à concentrer les urines (osmolarité urinaire < osmolarité plasmatique). La forme acquise en médecine intensive est d'origine centrale, liée à un taux très bas d'AVP sérique en rapport avec une atteinte des centres hypothalamo-hypophysaires impliqués dans la sécrétion d'AVP, d'origine traumatique, post-neurochirurgicale, tumorale, ischémique, infectieuse ou idiopathique.[42] Le traitement de choix est la desmopressine, qui restaure l'osmolarité urinaire et réduit la polyurie. Cette molécule a l'avantage d'exercer une action antidiurétique prolongée sans effets vasoconstricteurs. Elle peut être administrée par voie orale, intranasale ou parentérale.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les indications de l'AVP et de ses analogues chez le patient en état critique sont d'un niveau d'évidence variable, allant du choc vasoplégique où le niveau de preuve est en augmentation, aux ACR où l'AVP n'est actuellement pas recommandée, en passant par les complications de la cirrhose où la place de la terlipressine est bien établie, les troubles de l'hémostase et le diabète insipide central. Des recommandations internationales existent pour certaines indications; pour les autres, le clinicien décidera en fonction du cas en pesant les avantages et effets indésirables potentiels de l'AVP. Plusieurs études en cours devraient préciser la place et la sécurité de l'utilisation de l'AVP et de ses analogues chez le malade en état critique.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La vasopressine est un nonapeptide connu initialement pour ses propriétés antidiurétiques, mais sa puissante activité vasoconstrictrice lui confère de plus en plus de place chez le patient critique
- Dans le choc vasoplégique, la vasopressine est souvent utilisée en association avec la noradrénaline. Les buts de cette association sont la restauration d'un tonus vasculaire, une épargne de catécholamine, et un potentiel effet bénéfique rénal
- Les analogues de la vasopressine sont principalement indiqués en cas de troubles de l'hémostase, dans les complications de la cirrhose et dans l'épistaxis

1 Hannon MJ, Thompson CJ. Chapter 18 - Vasopressin, Diabetes Insipidus, and the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. In: Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, et al., editors. Endocrinology: Adult and Pediatric (Seventh Edition). Philadelphia: W.B. Saunders; 2016. p. 298-311.e4.
2 Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. J Intern Med 2017;282:284-97.
3 Russell JA. Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. Crit Care Lond Engl 2011;15:226.
4 Sharman A, Low J. Vasopressin and its role in critical care. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2008;8:134-7.
5 ** Barrett LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. Crit Care Med 2007;35:33-40.
6 Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. Anesthesiology 2006;105:599-612; quiz 639-40.
7 Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, et al. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. Crit Care Lond Engl 2018;22:174.
8 Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. Circulation 1997;95:1122-5.
9 * Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med 2008;358:877-87.
10 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med 2017;43:304-77.
11 ** Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: The VANCS randomized controlled trial. Anesthesiology 2017;126:85-93.
12 Nedel WL, Rech TH, Ribeiro RA, et al. Renal outcomes of vasopressin and its analogs in distributive shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care Med 2019;47:e44-e51.
13 ** Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: The VANISH randomized clinical trial. JAMA 2016;316:509-18.
14 * McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, et al. Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2018;319:1889-900.
15 Jiang L, Sheng Y, Feng X, Wu J. The effects and safety of vasopressin receptor agonists in patients with septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis. Crit Care Lond Engl 2019;23:91.
16 Liu Z-M, Chen J, Kou Q, et al. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. Intensive Care Med 2018;44:1816-1825.
17 Zhu Y, Huang H, Xi X, Du B. Terlipressin for septic shock patients: a meta-analysis of randomized controlled study. J Intensive Care 2019;7:16.
18 Russell JA, Vincent J-L, Kjølbye AL, et al. Selepressin, a novel selective vasopressin V1A agonist, is an effective substitute for norepinephrine in a phase IIa randomized, placebo-controlled trial in septic shock patients. Crit Care Lond Engl 2017;21:213.
19 Lewis RJ, Angus DC, Laterre PF, et al. Rationale and design of an adaptive phase 2b/3 clinical trial of selepressin for adults in septic shock. Selepressin evaluation programme for sepsis-induced shock-adaptive clinical trial. Ann Am Thorac Soc 2018;15:250-7.
20 Tayama E, Ueda T, Shojima T, et al. Arginine vasopressin is an ideal drug after cardiac surgery for the management of low systemic vascular resistant hypotension concomitant with pulmonary hypertension. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2007;6:715-9.
21 Sims CA, Guan Y, Bergey M, et al. Arginine vasopressin, copeptin, and the development of relative AVP deficiency in hemorrhagic shock. Am J Surg 2017;214:589-95.
22 Cossu AP, Mura P, De Giudici LM, et al. Vasopressin in hemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized animal trials. BioMed Res Int 2014;2014:421291.
23 Cohn SM, McCarthy J, Stewart RM, et al. Impact of low-dose vasopressin on trauma outcome: prospective randomized study. World J Surg 2011;35:430-9.
24 Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy

following trauma: fifth edition. Crit Care Lond Engl 2019;23:98.
25 Desborough MJR, Oakland KA, Landoni G, et al. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Thromb Haemost JTH 2017;15:263-72.
26 Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the neurocritical care society and society of critical care medicine. Neurocrit Care 2016;24:6-46.
27 Webb A, Gattinoni L. Oxford Textbook of Critical Care. Oxford University Press; 2016.
28 Desborough MJ, Oakland K, Brierley C, et al. Desmopressin use for minimising perioperative blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2017;7:CD001884.
29 Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatol Baltim Md 2007;46:922-38.
30 Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD002147.
31 Seo YS, Park SY, Kim MY, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. Hepatol Baltim Md 2014;60:954-63.
32 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;69:406-60.
33 Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. Gut 2015;64:1680-704.
34 Israelsen M, Krag A, Allegretti AS, et al. Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2017;9:CD011532.
35 Fartoukh M, Parrot A, Fedun S, et al. Hémoptysie grave. Réanimation 2015;24(Suppl 2):393-9.
36 Ramon P, Wallaert B, Derollez M, D'Odemont JP, Tonnel AB. Treatment of severe hemoptysis with terlipressin. Study of the efficacy and tolerance of this product. Rev Mal Respir 1989;6:365-8.
37 Breuer HW, Charchut S, Worth H, et al. Endobronchial versus intravenous application of the vasopressin derivative glypressin during diagnostic bronchoscopy. Eur Respir J 1989;2:225-8.
38 Miano TA, Crouch MA. Evolving role of vasopressin in the treatment of cardiac arrest. Pharmacotherapy 2006;26:828-39.
39 Wyer PC, Perera P, Jin Z, et al. Vasopressin or epinephrine for out-of-hospital cardiac arrest. Ann Emerg Med 2006;48:86-97.
40 Layek A, Maitra S, Pal S, et al. Efficacy of vasopressin during cardio-pulmonary resuscitation in adult patients: a meta-analysis. Resuscitation 2014;85:855-63.
41 Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. Resuscitation 2015;95:100-47.
42 * Qureshi S, Galiveeti S, Bichet DG, Roth J. Diabetes insipidus: celebrating a century of vasopressin therapy. Endocrinology 2014;155:4605-21.
43 Bersten AD, Handy J. Oh's Intensive Care Manual E-Book. Elsevier Health Sciences; 2013.
44 Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. Intensive Care Med 2004;30:1276-91.

* **à lire**
** **à lire absolument**

Mécanismes des acouphènes

Les acouphènes sont des sensations auditives (sifflements ou bourdonnements) non liées à un son d'origine extérieure à l'organisme. Ils peuvent apparaître dans le contexte d'une perte auditive, que le cerveau tente de compenser, ou être générés par les voies auditives.

L'acouphène touche environ

10%

de la population.

Parmi les sujets atteints,

10%

se déclarent en souffrance.

Les causes les plus fréquentes :

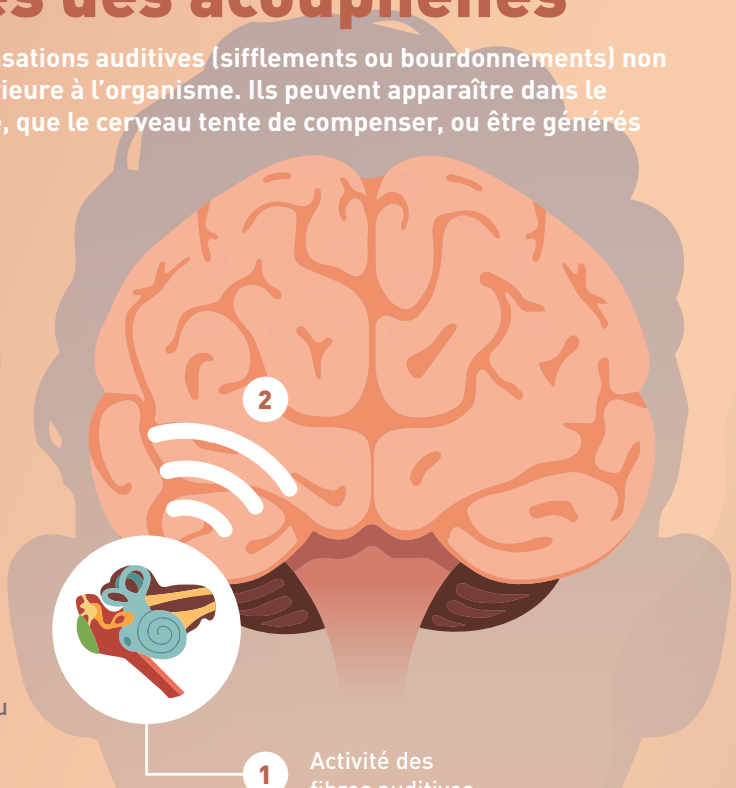
- Traumatismes auditifs (explosion, fort volume sonore...)

- Vieillissement (presbyacousie)

- Maladies de l'oreille

- Troubles de l'articulation temporo-mandibulaire (qui permet les mouvements de la mâchoire)

- Rarement, une tumeur, le plus souvent bénigne, dans l'oreille ou sur le nerf auditif



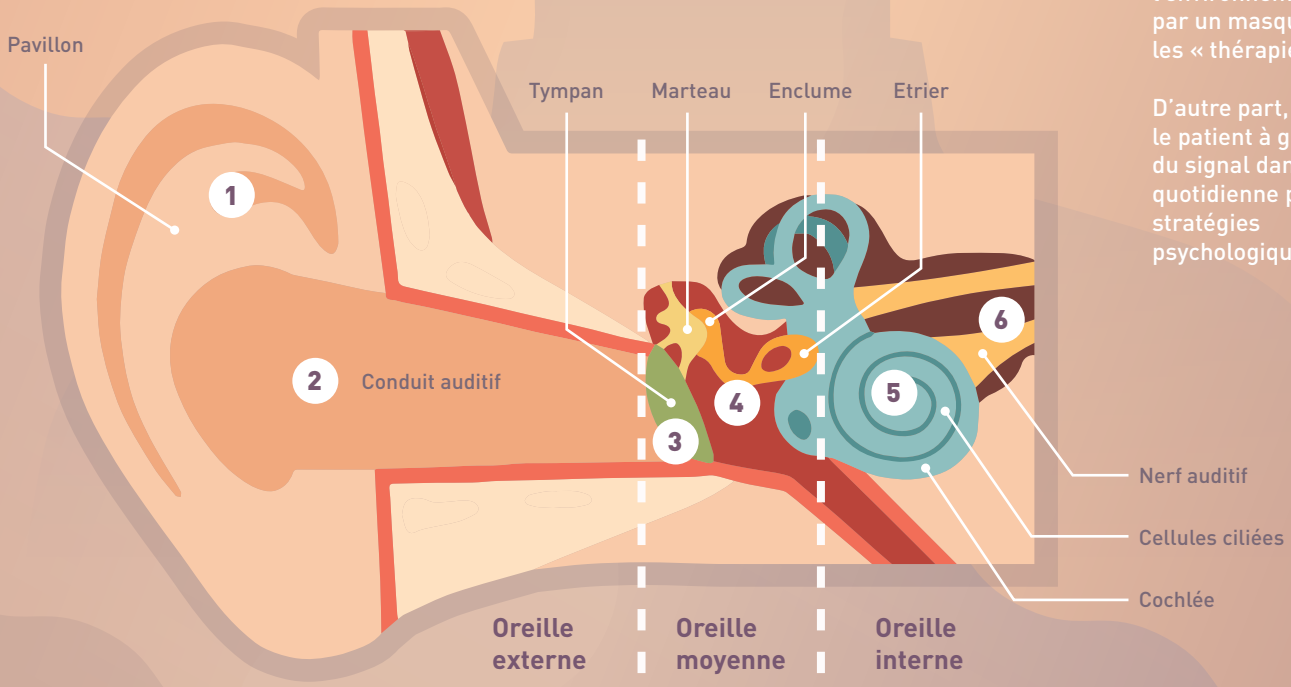
Quelles solutions ?

La recherche est active dans ce domaine, mais il n'existe actuellement aucun moyen de supprimer les acouphènes.

Deux axes thérapeutiques principaux permettent cependant de soulager les sujets atteints : d'une part, atténuer l'acouphène en corrigeant la perte auditive ou en enrichissant l'environnement sonore par un masquage. Ce sont les « thérapies sonores ».

D'autre part, il faut aider le patient à gérer l'impact du signal dans sa vie quotidienne par des stratégies psychologiques.

MÉCANISME DE L'AUDITION



1

L'oreille externe reçoit les sons.

2

Le son traverse le conduit auditif.

3

Sous la pression des ondes sonores, la membrane du tympan entre en vibration.

4

Les osselets de l'oreille moyenne (marteau, enclume et étrier) transmettent le son à l'oreille interne.

5

La cochlée (qui contient 23 000 cellules ciliées permettant de différencier les différents sons) transforme les vibrations mécaniques en impulsions neuro-électriques.

6

Le nerf auditif conduit le signal, via plusieurs relais, jusqu'au cortex auditif qui interprète le son.

Expert : Dr Laurent Frikart, médecin agréé, service ORL du CHUV.

planète santé

POINT DE VUE

DÉCOUVRIR QUE L'ON PEUT «PRIORISER» DES MALADES EN PÉRIODE ÉPIDÉMIQUE

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Les épidémies peuvent, aussi, être de puissants révélateurs de pratiques méconnues. C'est le cas aujourd'hui en France avec la progression de l'épidémie de Covid-19. Une révélation qui, en France, après l'Italie, résulte pour l'heure et pour l'essentiel d'un manque de moyens hospitaliers, en équipement et en soignants spécialisés; une situation qui conduit les autorités sanitaires et éthiques – de même que les sociétés savantes concernées – à donner des consignes de «priorisation» pour l'accès aux soins.

«Priorisation». Hier encore inconnu ou presque, à l'heure où nous écrivons ces lignes, ce néologisme commence à poindre sur les ondes et dans notre quotidien. Le citoyen découvre ainsi un barbarisme désignant l'action de «prioriser», de «donner une importance préférentielle à quelqu'un ou à quelque chose». Le pouvoir exécutif s'en est emparé, il est désormais bel et bien officiellement présent dans quelques documents officiels, et celles et ceux qui s'intéressent au sujet découvrent ainsi une possible réalité médicale à laquelle ils n'avaient, pour la plupart, jamais songé: imaginer que des médecins puissent en venir à devoir donner une «importance préférentielle» à telle ou telle catégorie de malades hospitalisés dans un état grave. Que des médecins puissent, comme en temps de guerre, devoir en venir à «trier» parmi leurs patients – puisque tel est bien, in fine, l'effet recherché dans le fait de «prioriser».

Tout, en France, est allé très vite. Prenons la date du 12 mars dernier. La question, alors, était de savoir si la situation épidémiologique de l'Italie était spécifique à ce pays. Ou s'il fallait redouter qu'elle puisse, à court ou moyen terme, être observée dans d'autres pays, à commencer par la France. On y recensait alors 3000 cas et près de 50 décès. «Je crois que dans les prochains jours, ce qu'il s'est passé en Italie risque de devenir la nouvelle règle dans toute l'Europe», déclarait, à l'aube du 12 mars sur RTL, Mateo Renzi, ancien président du Conseil italien. Le même jour à 20 heures, Emmanuel Macron, président de la République française, annonçait une première série de mesures et de recommandations pour lutter contre l'épidémie.

Pour autant, toujours le 12 mars, l'exécutif français réfutait toute comparaison avec l'Italie. «On ne peut pas calquer notre réponse sur celle de nos voisins italiens: leur système hospitalier n'est pas dans le même état que le nôtre, nous n'avons pas la même pyramide des âges, expliquait ainsi au *Monde* un conseiller du président de la République. Nous devons en permanence naviguer entre deux écueils: le trop et le pas assez. Mais notre stratégie est la bonne, nous avons moins de morts que nos voisins, notre hôpital tient le choc.»

LES ÉPIDÉMIES PEUVENT ÊTRE DE PUISSANTS RÉVÉLATEURS DE PRATIQUES MÉCONNUES

Une semaine plus tard (à l'heure où nous écrivons ces lignes), tout avait radicalement changé. Parallèlement aux mesures drastiques de confinement de l'ensemble de la population française, et dans l'attente des futures mesures prises dans le cadre de la loi d'«état d'urgence sanitaire», le système hospitalier français commençait à atteindre (et, dans certains points dépasser) le stade de la saturation de ses lits spécialisés de réanimation et de ses capacités en personnel soignant. Le pouvoir exécutif faisait appel à l'armée pour installer un hôpital militaire de campagne à Mulhouse. Plusieurs Agences régionales de santé attendaient un rapide afflux de malades devant être hospitalisés en réanimation. Et les mêmes causes produisant les mêmes effets, certaines impasses sanitaires et questions éthiques observées en Italie commençaient à émerger en France.

© istockphoto/South_agency

En Italie, la situation apparaissait alors d'autant plus critique que le nombre de respirateurs artificiels était limité. «Nous faisons de notre mieux, mais sommes dans une situation de pénurie, confiait le Dr Matteo Bassetti, qui dirige le Service des maladies infectieuses de l'Hôpital San Martino (Gênes). Nous les réserverons aux patients qui ont le plus de chances d'en bénéficier.» Et pour accompagner au mieux les médecins italiens réanimateurs dans leurs décisions, des recommandations éthiques avaient été publiées.[1] Leur objectif: «assurer un traitement intensif aux patients ayant les plus grandes chances de succès thérapeutique: il s'agit donc de donner la priorité à l'espérance de vie», expliquait la Société italienne des réanimateurs, puisqu'il n'était possible, dans un tel contexte épidémique, d'appliquer la règle du «premier arrivé, premier servi».

Le 18 mars en France, on apprenait, dans les colonnes du *Monde*,[2] l'existence d'un document intitulé «Priorisation de l'accès aux soins critiques dans un contexte de pandémie»; document remis à la Direction générale de la santé (DGS) le 17 mars. En pratique, il «vise à aider les médecins à opérer des choix dans l'éventualité d'une saturation des lits de réanimation pour les patients Covid-19». On peut le dire autrement: comment parvenir à «combiner respect de l'éthique et principe de réalité». C'est aussi exposer ouvertement une équation qui, jusqu'alors et dans des cas extrêmes, était résolue au sein même de la communauté médicale.

«Il ne faut pas se cacher derrière son petit doigt. Quand on aura une pression énorme pour admettre des patients qui attendront à la porte, la question va se poser franchement», expliquait au *Monde* Bertrand Guidet, chef du Service de médecine intensive réanimation à l'Hôpital Saint-Antoine, à Paris, qui a participé à la rédaction de ce texte.

Elaboré avec les sociétés médicales savantes directement concernées, le document sur la «priorisation» remis à la DGS présente notamment un arbre décisionnel pour aider les réanimateurs peu habitués à établir un pronostic et à «prioriser» les malades. Il s'appuie pour l'essentiel sur un indicateur déjà bien connu des soignants, le «score de fragilité» (qui classe les

patients selon leur état de santé préalable à la maladie), et qu'il adapte aux spécificités du Covid-19. Il rappelle aussi les principes éthiques déjà établis en réanimation comme la non-malfaisance, le respect de l'autonomie et de la dignité des patients.

Le même sujet avait été abordé dans la «contribution» demandée par le gouvernement français au Comité consultatif national d'éthique (CCNE).[3] «Lorsque des biens de santé ne peuvent être mis à la disposition de tous du fait de leur rareté, l'équité qui réclame une conduite ajustée aux besoins du sujet se trouve concurrencée par la justice au sens social, qui exige l'établissement des priorités, parfois dans de mauvaises conditions et avec des critères toujours contestables: la nécessité d'un "tri" des patients pose alors un questionnement éthique majeur de justice distributive (...) Ces choix devront toujours être expliqués et respecter les principes de dignité de la personne et d'équité. Il conviendra aussi d'être vigilant à la continuité de la prise en charge des autres patients.»

Et le CCNE recommande la mise en place de «cellules éthiques de soutien» dans les hôpitaux afin d'aider les médecins obligés de choisir quels patients soigner en priorité si les services de réanimation étaient débordés.

La question est ici de mettre en place «une réflexion éthique», qu'il s'agisse de la prise en charge de patients graves ou des choix de réorganisation des services de santé devant faire face à la gestion de ressources rares (lits de réanimation, ventilation mécanique). Ces «cellules éthiques de soutien» devraient «permettre d'accompagner les professionnels de santé au plus près de la définition de leurs priorités en matière de soins».

1 Raccomandazioni di etica clinica per l'ammissione a trattamenti intensivi e per la loro sospensione, in condizioni eccezionali di squilibrio tra necessità e risorse disponibili. Versione 01 Pubblicato il 06.03.2020.
2 Béguin F, Hecketsweiler C, Coronavirus: les hôpitaux se préparent à la «priorisation» de l'accès aux soins en cas de saturation des services. Le Monde du 18 mars 2020.
3 La contribution du CCNE à la lutte contre COVID-19: Enjeux éthiques face à une pandémie. Comité consultatif national français d'éthique, 13 mars 2020.

CARTE BLANCHE

Dr Daniel Widmer
Médecine générale FMH
Médecine psychosomatique et psychosociale ASMPP
2, avenue Juste Olivier
1006 Lausanne
drwidmer@belgo-suisse.com

RAISINS JUSQU'À LA LIE

On a cru qu'on allait mourir; ils se touchent encore, ils se mettent à rire. «Il paraît bien qu'on n'est pas morts !»

C-F Ramuz.
Les Signes parmi nous, 1929.

Je lui avais téléphoné pour m'assurer que tout allait bien.
– C'est toujours le souffle. Je tousse forcément mais c'est pas pire; j'ai un voisin qui me fait les courses et je ne sors plus. Je voulais justement vous appeler pour vous demander de venir me voir.
– Si tout va bien on peut peut-être se téléphoner de temps en temps et ne pas vous exposer...
– Je n'avais plus de marc, mais j'ai retrouvé une bouteille de lie à la cave. Je vous ai fait des raisins à la lie. Il faudra bien que vous veniez les chercher.
Et j'avais dit oui, que je viendrais la voir, sous le regard de mon Sur-Moi: «Pourquoi tu prends ce risque? Tu as vu... le pneumologue n'ose même pas lui donner de l'oxygène par crainte de l'hypercapnie. D'ailleurs tu ne vas rien lui faire...»
– Il ne s'agit pas de faire... mais de montrer qu'on est là. Elle est veuve, sans enfants et si seule. Et puis la pression, la saturation, l'auscultation pour s'assurer qu'elle reste stable. Contrôler...
Le lendemain, masqué, automobiliste solitaire dans les rues sans rien ni personne, je n'ai pas mis la prise d'air extérieure: un journaliste l'avait conseillé la veille à la radio, même si la buée devait border les vitres: on y verrait toujours assez. *Journalist-based driving*.
Je me gare devant sa maison, comme jamais, le plus près de chez elle. Une petite file de clients est là devant le magasin avec un «securitas» qui assigne les deux mètres règlementaires. Le coude sur la sonnette, je l'entends par l'interphone: «Je vous ouvre.»
Montée des quatre étages pour éviter les miasmes de l'ascenseur, mes genoux réclament, mon souffle s'active. Je tente encore le coude, cette fois trop large pour le petit bouton enfoncé dans son cadre. Il faut se résoudre au bout du doigt. Elle ouvre.
– Ça fait drôle de vous voir avec un masque. Vous voulez du désinfectant?
– J'ai ce qu'il faut. Si vous permettez, j'ai aussi apporté une blouse propre pour vous examiner.

© istockphoto/MvH

– Et comment vous faites pour la lessive?
– On s'est arrangés avec le concierge du cabinet. Maintenant qu'il y a moins de monde dans l'immeuble, on a droit à deux jours de lessive par semaine.
– C'est assez pour vous? Si jamais je peux vous donner un coup de main. Vous pouvez marcher sur les patins, je les ai mis pour vous, je les laverai après.
Dans le salon, une peinture du Cervin en automne avec des teintes rousses et un berger allemand de porcelaine. Sous la photo de feu son mari qui ressemble à Mastroianni, je l'ausculte. Crépitations fines, cage aux canaris et en haut à droite un souffle de tuyau d'arrosoir comme d'habitude, mais elle ne tousse pas plus et n'a pas de fièvre. Le tâteur digital me rassure: elle sature peu, mais comme toujours.
– C'est comme d'habitude, il ne faut pas faire le frottis, mais appelez-moi s'il y a du nouveau. N'hésitez pas.
Sur le mur face au mari, un espace blanc comme le manque d'un cadre qui est tombé.
– Qu'avez-vous fait du pape Jean-Paul qui était là?
– Avec toutes ces histoires, j'étais fâchée contre lui, je l'ai mis dans le tiroir.
– Fâchée?
– Oui, un peu, mais ça reviendra. C'est un mauvais moment. On sera contents quand on pourra de nouveau se serrer la main. Pour tenir, il faut s'imaginer le jour où tout reviendra dans l'ordre...
N'oubliez pas les raisins. Quand repassez-vous?
– Bientôt, je vous appellerai.
Le pape dans le tiroir, des raisins désinfectés, des murmures vésiculaires cabossés mais bien présents, le glamour de Mastroianni en souvenir, des patins propres qui glissent, du gel hydro-alcoolique dans un flacon bleuté, une sonnette enfouie, un appartement ripoliné malgré la prothèse de hanche et les cannes anglaises, et surtout ne pas déranger les infirmières qui ont bien assez à faire. Le pot-au-feu mijote à la cuisine et embaume.

LU POUR VOUS **Tension artérielle: trop haute ou trop risquée?**

Cette étude rétrospective est basée sur des dossiers électroniques anonymes (DEA) reliés aux statistiques des hôpitaux et aux taux de mortalité. Elle inclut 1 222 670 personnes de 30-79 ans (moyenne 51), suivies pendant 5 ans ou jusqu'au premier événement cardiovasculaire (CV) coronaire ou cérébral (= critère de jugement primaire), décès ou sortie du DEA. Elle compare quatre stratégies pour décider de l'éligibilité à un traitement antihypertenseur: 1) tous ceux avec TA ≥ 140/90; 2) critère «NICE 2011»: TA ≥ 160/100 ou ≥ 140-159/90-99 mm Hg et l'un des critères suivants: risque CV (QRISK2) à 10 ans ≥ 20%, DM, IRC ou atteinte d'organe cible; 3) critère «NICE 2019», idem mais risque 10%; et 4) risque à 10 ans ≥ 10%, quelle que soit la valeur de TA (par exemple 128/75).
La meilleure stratégie devait permettre d'identifier uniquement ceux qui allaient développer une maladie CV liée à l'hypertension, sans en omettre ni en surtraiter!

© istockphoto/AIMSTOCK

Dans les analyses, 51,4% étaient éligibles pour un traitement dans au moins une stratégie, mais seuls 15,6% avaient les critères de traitement quel que soit le choix. Selon la stratégie, on a retrouvé le taux suivant d'éligibilité: 1) 39,4%; 2) 22,2%; 3) 26,8%; et 4) 29,3%. La variation était donc presque du simple au double entre la première et la deuxième! 32 183 événements CV ont été notés, et seule une partie s'était produite dans chaque stratégie: 1) 63,4%; 2) 47%; 3) 55,6%; et 4) 67,9%. Comparé à la stratégie 1 (TA ≥ 140/90), la stratégie 4 (risque CV > 10%) était supérieure, car moins de patients y étaient éligibles à un traitement (29,3 vs 39,4%) alors que plus d'événements CV (67,9 vs 63,4%) s'y étaient produits.

Commentaire: cette étude explore la décision de traitement basé uniquement sur le risque comme pour l'hypercholestérolémie et suggère une plus grande efficacité de cette approche. Mais l'interprétation des résultats est limitée au critère de jugement primaire, qui ne prend pas en compte les autres conséquences de l'HTA (par exemple, l'atteinte rénale ou des artères périphériques). De plus, il semble attendu que plus d'événements CV se produisent dans le groupe à haut risque, alors même que le risque versus bénéfice de traiter des patients à haut risque CV mais avec une TA normale reste à démontrer.

Dr Constantin Bondolfi
Département des policliniques, Unisanté, Lausanne

Coordination: Dr Jean Perdrix, Unisanté (jean.perdrix@unisante.ch)

Herrett E, et al. Eligibility and subsequent burden of cardiovascular disease of four strategies for blood pressure-lowering treatment: a retrospective cohort study. Lancet 2019;394:663-71.

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

COVID-19: ARTICULER AU MIEUX LE SAVOIR SCIENTIFIQUE ET LE POUVOIR POLITIQUE

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Les crises sanitaires aiguës ont cette vertu de nous éclairer sur ce qu'il peut en être de l'articulation entre le scientifique et le médical d'une part et, de l'autre, le politique et l'exécutif. La progression de l'épidémie de Covid-19 à laquelle le monde est aujourd'hui confrontée offre, de ce point de vue, d'innombrables exemples de ce qu'il peut en être de cette articulation entre le savoir scientifique, l'évaluation des menaces et la gestion de la situation dans une optique de réduction des risques.

À ce titre, le bon fonctionnement de cette articulation, souvent élaborée dans l'urgence, est un rouage essentiel à la bonne mise en œuvre, collective, des possibilités thérapeutiques disponibles. On peut aussi, de ce point de vue, penser que la plupart des «scandales sanitaires» observés ces dernières décennies résultent de défaillances majeures (découvertes après-coup) dans cette indispensable alliance entre les différentes formes du savoir et celles de l'exercice du pouvoir. Ce fut notamment le cas, en France, avec les affaires du sang contaminé, du Mediator ou de la canicule de l'été 2003.

Rapportons, ici, quelques souvenirs sur une affaire sanitaire d'un autre ordre qui illustre pleinement notre propos. Nous étions en 1996 et le monde traversait, avec l'encéphalopathie spongiforme bovine (maladie de la «vache folle»), une crise sans précédent. On venait de découvrir qu'un agent transmissible non conventionnel, un prion pathologique, pouvait passer du bovin à l'être humain par voie alimentaire et provoquer une nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, affection neurodégénérative incurable. L'équation scientifique et médicale comportait alors un nombre considérable d'inconnues, les enjeux étaient multiples, les inquiétudes innombrables.

C'est précisément à cette époque que l'on vit se mettre en place en France, de manière pragmatique, grâce à la compétence d'un petit groupe d'experts pluridisciplinaires et à la compréhension de quelques administrations, une nouvelle forme de gestion de crise sanitaire. On découvrit ainsi l'existence du «comité Dormont», du nom du Pr Dominique Dormont (1948-2003),[1] un médecin militaire au parcours hors du commun, spécialiste de virologie puis des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles, élève de Carleton Gajdusek et Stanley Prusiner.

La création de ce comité multidiscipli-

naire, la compétence de ses membres, le savoir-faire pédagogique de son président dans ses relations avec le pouvoir exécutif comme avec la presse, permirent alors de réduire, sinon de toujours prévenir, bien des risques dans la gestion de cette longue crise.

Près d'un quart de siècle plus tard, la planète est confrontée – à une toute autre échelle – à une nouvelle situation de crise sanitaire, politique et économique, associée à différentes données virologiques et médicales encore incertaines. Et partout, la question émerge à nouveau: comment le scientifique peut-il éclairer au mieux la prise des décisions de politique sanitaire? Avec, en toile de fond, la redécouverte que nombre des recommandations de l'OMS peuvent être rapidement ignorées aux échelons nationaux – ce qui repose la question du poids et du rôle de cette institution onusienne.

COMMENT LE SCIENTIFIQUE PEUT-IL ÉCLAIRER AU MIEUX LA PRISE DES DÉCISIONS DE POLITIQUE SANITAIRE?

Plusieurs éléments récents, observés en France, viennent démontrer que les enseignements d'un passé récent peuvent ne pas être toujours pleinement intégrés. Le 11 mars dernier, à la demande du président de la République française, le Dr Olivier Véran, nouveau ministre des Solidarités et de la Santé, annonçait la mise en place d'un «conseil scientifique» spécifique.

«La propagation du virus Covid-19 est en augmentation régulière dans notre pays, confrontant le gouvernement, chaque jour, à de nouvelles questions très concrètes pour protéger la population, expliquait le ministre. Depuis les tout premiers cas sur le sol français, la gestion sanitaire s'est appuyée sur les connaissances scientifiques sur le coronavirus au sens large (virologiques, cliniques, biologiques, épidémiologiques, sociologiques, notamment), notre expérience d'épisodes épidémiques antérieurs en France et dans le monde, et l'expertise des administrations, des agences sanitaires et scientifiques, et des sociétés savantes.»

«Mais, ajoutait-il, les connaissances sont évolutives et arrivent de différents pays.» Il importait selon lui de pouvoir en comprendre le contexte et d'apprécier les conditions de transposition, en France, des différentes stratégies développées par chacun des États. «Il faut aussi pouvoir avoir une instance scientifique pluridisciplinaire, croisant les données et les avis avec une approche scientifique globale des enjeux», affirmait le ministre. D'où la décision d'installer le conseil scientifique, présidé par le Pr Jean-François Delfraissy et comptant dix autres experts aux champs d'expertise complémentaires.[2] Un conseil duquel était attendu «un éclairage scientifique et réactif sur des questions précises et concrètes relatives à la gestion de la crise sanitaire». Aucune précision n'était donnée quant au processus de désignation des membres ou à leurs modalités de fonctionnement.

Dès le lendemain de cette annonce, dans son «Adresse à la France», le président faisait référence à cette nouvelle structure. «J'ai interrogé les scientifiques sur nos élections municipales, dont le premier tour se tiendra dans quelques jours. Ils considèrent que rien ne s'oppose à ce que les Français, même les plus vulnérables, se rendent aux urnes», déclarait alors le chef de l'Etat français. Toutefois, dans le même temps, Emmanuel Macron notifiait, à compter du lundi 16 mars et «jusqu'à nouvel ordre», la fermeture des crèches, des écoles, des collèges, des lycées et des universités, «pour une raison simple: nos enfants et nos plus jeunes, selon les scientifiques toujours, sont celles et ceux qui propagent, semble-t-il, le plus rapidement le virus».

C'était le début d'une polémique qui, en France, ne s'est pas éteinte: pourquoi autoriser la tenue des élections municipales et, en même temps, fermer l'ensemble des établissements scolaires et universitaires? Et comment prendre une telle décision sans rendre public l'avis du Conseil scientifique dont le chef de l'Etat expliquait qu'il était directement à l'origine de deux mesures apparemment contradictoires? «La seule exception qui n'est pas cohérente avec l'ambition gouvernementale, c'est la tenue des élections municipales», commentait, depuis Genève sur *Slate.fr*, le Pr Antoine Flahault, directeur de l'Institut de santé globale.

En l'absence de tout document émanant de ce conseil, certains observateurs politiques perçurent là une forme d'utilisation d'un avis scientifique à d'autres fins: nombre de responsables politiques avaient dit leur totale opposition à une annulation ou à un report du premier tour des élections municipales, alors que plusieurs médecins et épidémiologistes avaient très précisément demandé le contraire au vu de l'évolution rapide des données épidémiologiques. Suivirent de nouvelles décisions gouvernementales aux conséquences drastiques (passage au «stade 3», confinement «à l'italienne», etc.), elles aussi officiellement basées sur les avis, toujours confidentiels, des experts.

Il fallut finalement l'émergence de différentes critiques médiatiques quant à l'opacité de ce Conseil pour que le président du Conseil scientifique et le ministre de la Santé organisent en urgence une conférence de presse téléphonique, le 17 mars. Et que soient enfin rendus publics les avis demandés par le gouvernement[3] – publicité réclamée depuis le début par les membres de cette structure. «Un travail effectué dans l'urgence, a alors souligné Jean-François Delfraissy, et que nous avons conduit en notre âme et conscience.»

1 Nau JY. Dominique Dormont (1948-2003) in memoriam. Rev Med Suisse 2003;1:1239.
2 Composition du conseil scientifique français: Jean-François Delfraissy, président; Laëtitia Atlani-Duault, anthropologue; Daniel Benamouzig, sociologue; Lila Bouadma, réanimatrice; Simon Cauchemez, modélisateur; Pierre-Louis Druais, médecin de ville; Arnaud Fontanet, épidémiologiste; Bruno Lina, virologue; Denis Malvy, infectiologue; Didier Raoult, infectiologue; Yazdan Yazdanpanah, infectiologue.
3 Les avis du Conseil scientifique en charge de conseiller le gouvernement français sont disponibles à cette adresse: «COVID-19: Conseil scientifique COVID-19».

© istockphoto/skynesher

EN MARGE

MISCELLANÉES SEXUELLES, DÉMOGRAPHIQUES ET TOXIQUES

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

«Gène de l'homosexualité»: le clap de fin

Telle est la conclusion de la «chronique génomique» de Bertrand Jordan, biologiste moléculaire, dans la dernière livraison de *Médecine-Sciences*.[1] L'auteur reprend, analyse et commente un important travail sur ce thème publié l'an dernier dans *Science*.[2] «La conclusion principale de cet important travail est que le comportement homosexuel présente bien une composante génétique, avec une héritabilité de l'ordre de 30%, mais que cette influence génétique résulte des variations de très nombreux gènes, probablement des milliers, écrit-il. Même une étude de grande puissance statistique comme celle qui est rapportée ici ne parvient à suggérer que cinq locus significatifs, dont l'influence combinée est très faible.»
En d'autres termes, il n'y a donc pas de «gène de l'homosexualité», ni même de variant individuel influant notablement sur ce caractère, contrairement au cas de la maladie de Crohn ou du diabète de type I. «Ces précautions n'ont pas dissuadé certains de surfer sur cet article, et de proposer, pour un prix modique (5,50 dollars), une application pour iPhone reposant sur une interprétation du profil génétique du client (déjà obtenu via 23andMe, par exemple) et censée indiquer son degré d'attraction pour le même sexe», observe Bertrand Jordan.
Et de conclure: «La forte augmentation de la proportion de personnes se déclarant homosexuelles n'est évidemment pas due à des différences génétiques entre celles qui sont nées en 1940 et celles de 1970. Vingt-cinq ans après l'article de Dean Hamer,[3] on ne devrait plus entendre parler du "gène de l'homosexualité".»

Disparités européennes de la fécondité humaine

Le fait est connu: la fécondité humaine est en général plus élevée en Europe du Nord et plus faible en Europe du Sud. Au sein de ce gradient Nord-Sud, la France dénote: elle a la fécondité la plus élevée d'Europe, et se rattache donc aux pays du Nord. Ce contraste Nord-Sud était déjà présent il y a trente ans, il semble donc peu lié à la conjoncture mais plutôt à des facteurs de fond.
Comment expliquer ce contraste des latitudes? Les démographes évoquent généralement le statut des femmes, plus défavorable au Sud qu'au Nord: les inégalités entre hommes et femmes y sont plus marquées et les tâches au sein du couple moins bien partagées. «De même, les politiques visant à favoriser le travail des femmes et à leur permettre de concilier travail et famille y sont également moins développées, fait valoir, dans le dernier numéro de *Population & Sociétés*,[4] l'Institut national français d'études démographiques (Ined). La société considère que la maternité n'est pas compatible avec un emploi, au moins dans les premières années de l'enfant. Si une femme en a un, elle risque de devoir arrêter de travailler et rester à la maison pour s'en occuper. Or, les femmes ne souhaitent pas une vie de mère au foyer comme leurs mères ou leurs grand-mères. Les couples repoussent donc à plus tard l'arrivée d'un enfant s'il ne leur est pas possible de concilier travail et famille.»
L'Ined rappelle, d'autre part, que dans les pays ex-communistes du centre et de l'est de l'Europe, l'indicateur conjoncturel de fécondité s'est effondré après la chute du Mur de Berlin en 1989. La transition vers une économie de marché qui a suivi a initié une période d'austérité économique (déréglementation du marché du travail, restructurations industrielles, montée du chômage, creusement des inégalités de revenu). Les politiques sociales de l'État ont de leur côté reculé, la garde prolongée des jeunes enfants étant par exemple supprimée et les allocations se réduisant du fait de l'inflation. Les jeunes femmes qui auraient dû alors avoir leurs enfants ont repoussé leurs naissances à plus tard. L'indicateur y est resté très bas pendant une décennie. Mais, depuis quelques années, il est en train de se relever rapidement dans plusieurs de ces pays.
Aux États-Unis, l'indicateur de fécondité atteignait 2,12 enfants par femme au début de la crise, en 2007, et il a reculé à 1,73 enfant en 2018 (soit une baisse de 23 %). Au Royaume-Uni, il a reculé de 1,96 en 2008 à 1,68 en 2018 (une baisse de 17 %). La France, sans faire exception, a connu une baisse bien plus modeste (moins 8 % entre 2008 et 2018). Et malgré une diminution récente, elle reste le pays d'Europe où la fécondité est la plus élevée en 2018.
L'Ined y voit «un résultat des politiques sociales et familiales qui ont amorti le choc de la crise et les effets du chômage».

Prendre garde à l'arsenic

La Haute Autorité française de Santé (HAS) et la Société française de toxicologie clinique (STC) viennent d'élaborer une recommandation pratique[5] sur le dépistage, la prise en charge et le suivi des personnes résidant dans une zone «polluée à l'arsenic». Soit les zones dans lesquelles on retrouve plus de 25 mg d'arsenic inorganique bio-accessible (susceptible d'être absorbé par l'organisme) par kilogramme de terre.
On sait que l'arsenic (As, numéro atomique 33) peut, naturellement, être présent dans notre environnement, (dans les eaux et les sols) en faible quantité. Mais on sait aussi que certaines activités humaines (traitement des cultures, notamment de la vigne, traitement du bois, tannage de peaux, production de verre, extraction minière, etc.) ont pu, ici ou là, provoquer une pollution de sites géographiques au-delà de cette présence naturelle avec, potentiellement, des effets sur la santé.
Il y aurait ainsi, en France, 7000 sites pollués ou potentiellement pollués. Les populations habitant à proximité de ces zones sont exposées à un risque de contamination via l'ingestion ou l'inhalation de dérivés d'arsenic (essentiellement sous forme de poussières), la consommation d'aliments produits sur le site, l'usage ou la consommation d'eau polluée, etc. Dans ce contexte, qui dépister, avec quels examens, quelles mesures et quels traitements instaurer, quel suivi mettre en place? C'est pour répondre à ces questions que le gouvernement français a saisi la HAS et la STC.
Leurs recommandations pratiques visent à identifier les populations à risque, à détecter de façon précoce les situations de contamination et à prévenir les effets sur la santé de l'exposition environnementale.
L'objectif est aussi de permettre une prise en charge médicale adéquate et un suivi des personnes contaminées ou à risque de l'être.
Il faut ici expliquer que les principaux modes de contamination à l'arsenic sont l'alimentation (à titre d'exemple, les céréales et en particulier le riz ont une concentration élevée par rapport aux autres aliments) et la consommation d'eau locale (hors celle distribuée par le

réseau, dont la qualité est contrôlée), ainsi que l'ingestion de poussières, chez les enfants jouant dans la terre par exemple. Si, via une analyse d'urine, un cas de contamination est découvert, le dépistage est alors élargi à toute personne consommant des légumes produits localement ou des eaux de surface ou souterraine locales.
Il n'y a pas de traitement médicamenteux de la surexposition chronique à l'arsenic – la HAS et la STC rappellent que la chélation n'est pas indiquée chez les personnes ainsi surexposées. L'objectif est alors de réduire l'exposition et ainsi la quantité d'arsenic absorbée. Lors des consultations de suivi de leurs patients (et chez les personnes à risque élevé de développer des effets toxiques liés à leur exposition), les professionnels de santé exerçant à proximité d'un site pollué doivent rechercher des troubles de la pigmentation, une hyperkératose, associés ou non à des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes, et mettre en place les traitements adéquats.

1 Jordan B. Clap de fin pour le «gène de l'homosexualité». Médecine-Sciences; février 2020 https://doi.org/10.1051/medsci/2020013.
2 Ganna A, Verweij KJH, Nivard MG, et al. Large-scale GWAS reveals insights into the genetic architecture of same-sex sexual behavior. Science 2019; 365. pii: eaat7693. [Google Scholar].
3 Hamer DH, Hu S, Magnuson VL, et al. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. Science 1993; 261: 321-7. [Google Scholar].
4 Pison G. France: la fécondité la plus élevée d'Europe. Population & Sociétés; 575; mars 2020.
5 Quel dépistage et quel suivi médical pour les personnes surexposées à l'arsenic? Haute Autorité française de Santé, 9 mars 2020.

REVUE DE PRESSE

La Suisse connaît une pénurie de masques

Dans les hôpitaux, les EMS, les cabinets médicaux: les stocks de masques diminuent à toute allure. Ils sont devenus en l'espace de quelques jours des denrées rares que l'on fait durer aussi longtemps que possible ou que l'on met sous clé dans les hôpitaux de tout le pays. Et l'inquiétude monte à mesure qu'affluent les patients atteints du Covid-19: combien de temps encore les membres du personnel soignant pourront-ils travailler couverts?
«Il n'y a pas d'élan de panique pour l'instant, mais nous constatons que les procédures changent. Les masques sont rationnés. Au début, nous allions voir tous les patients suspects avec des modèles FFP2, plus protecteurs. Maintenant, on y va avec de simples masques chirurgicaux en papier. Et on les utilise de plus en plus longtemps. Pour l'instant, je n'ai vu personne manquer de masques. Pour combien de temps encore?», s'interroge une infirmière d'un grand hôpital romand, en contact quotidien avec des patients atteints du Covid-19.
Le problème ne concerne pas seulement les hôpitaux: «C'est l'un des thèmes qui revient le plus souvent parmi les aides-soignants à domicile ou dans les EMS: la pénurie de matériel de protection, constate Vanessa Monney, secrétaire syndicale au SSP Vaud. Les critères sont revus à la baisse alors même que de plus en plus de membres du personnel, des soignants aux cuisiniers, tombent malades.»
La Suisse est-elle en situation de pénurie de masques? Personne, à Berne, ne semble à même de répondre à cette question. (...)
«Les hôpitaux et les cantons sont chargés des stocks et la situation varie d'une région à l'autre: certains sont en situation de pénurie, d'autres non», souligne Andreas Bucher, responsable de la communication au laboratoire de Spiez, rattaché au Département de la défense. Depuis fin février, la pharmacie de l'armée, chargée de distribuer les réserves de la Confédération, a livré 16555000 masques d'hygiène et 180000 masques de protection FFP2/3 aux cantons. A ce jour, elle dispose encore de 6 millions de masques d'hygiène et de 403000 masques de protection. Et compte sur l'arrivée de 20 millions de la première catégorie et 950000 de la seconde ces prochains jours.
Quant aux besoins pour les semaines à venir, impossible de les chiffrer: «Personne ne peut les estimer, cela dépend de l'évolution de l'épidémie», ajoute le porte-parole. (...)
Comment peut-on se retrouver en situation de pénurie d'un matériel aussi élémentaire? Dans un rapport de 2018 publié en janvier dernier et ressorti ces jours par la télévision alémanique SRF, les experts mettaient en garde: les cantons n'ont pas réalisé de stocks suffisants de matériel et de médicaments pour faire face à une pandémie. (...)

Céline Zünd
Le Temps du 29 mars 2020

Tensions sur l'approvisionnement en médicaments

La Suisse va bientôt commencer à manquer d'anesthésiants, a appris la RTS. Avec l'afflux de patients atteints du Covid-19 dans les hôpitaux, les stocks diminuent et le manque pourrait peser sur les soins intensifs. Les HUG et le CHUV se démènent pour trouver des solutions.
Le nerf de la guerre dans les soins intensifs s'appelle propofol, midazolam ou curares. Les patients aux soins intensifs qu'il faut endormir, intuber et oxygéner en ont besoin. Or, leur disponibilité commence à poser problème, car les stocks n'étaient pas faits pour encaisser cette demande massive et imprévisible liée au Covid-19.
«L'approvisionnement en médicaments, aujourd'hui, nous inquiète. Avec l'augmentation du nombre de patients qui sont hospitalisés en soins intensifs, ça pose vraiment des défis très importants», témoigne Pascal Bonnabry, le pharmacien en chef des HUG, samedi dans le 19h30 de la RTS.
«Notre souci premier toute la journée, c'est d'essayer d'avoir les médicaments pour lutter contre le Covid-19. Tout le monde ne fait pratiquement que ça», renchérit son homologue du CHUV Farshid Sadeghipour.
Dans les pharmacies des hôpitaux, on essaie dans un premier temps de trouver des solutions à l'interne. «Les hôpitaux sont équipés pour fabriquer un certain nombre de médicaments injectables. Ce qui nous manque aujourd'hui, ce sont les substances actives pour pouvoir les fabriquer», détaille Pascal Bonnabry, qui évoque des fournisseurs à la fois en Suisse et à l'étranger. (...)
Face à la gravité de la situation, la Confédération a mis en place une stratégie nationale: «un groupe va faire le contact entre tous ces hôpitaux afin de savoir s'il est possible d'organiser des échanges entre eux», a précisé le responsable de la division des maladies transmissibles à l'OFSP Daniel Koch. Aux HUG et au CHUV, il y a des réserves pour les deux prochaines semaines. Pour éviter cette pénurie annoncée et économiser les substances, les médecins ont déjà commencé à adapter les protocoles au niveau de la durée et des dosages.
En France, les réserves semblent plus problématiques. Plusieurs hôpitaux ont lancé vendredi des appels au secours, certains annonçant n'avoir de stock que pour deux jours et demi. Dans le monde entier, les établissements de soins se livrent une guerre pour avoir accès à davantage de médicaments.
Problème supplémentaire, les médicaments qui manquent sont fabriqués avec des principes actifs qui viennent, pour la plupart, de Chine, d'Inde ou des Etats-Unis. Or, le 4 mars dernier, l'Inde a interdit l'exportation de 26 principes actifs. Certains craignent maintenant que les USA décident de réserver leur production de curares à leurs besoins internes.

Delphine Gianora et Vincent Cherpillod
RTS/info, samedi 28 mars

TRIBUNE

Il faudra(it), après, faire différemment

D'abord des coups de chapeau: en ces temps de crise, l'ancien médecin cantonal que je suis a beaucoup de sympathie, d'admiration aussi, pour ses «jeunes collègues» en fonction, les magistrats concernés et toutes celles et ceux qui ont pour vocation de soigner les personnes touchées. Ainsi que pour les entraides et solidarités qui ont éclos rapidement: de voisinage mais aussi par réseaux sociaux et médias – bravo la radio. Ces choses que les Américains appellent «corona-kindness», la corona-gentillesse.

Et après? C'est la question à des milliers de milliards de dollars, aux graves soucis sanitaires s'ajoutent les énormes bouleversements dans l'économie. «Vous vouliez la décroissance, eh bien vous l'avez», a dit sur un mode martialement critique, le 19 mars sur *La Première*, une personnalité politique vaudoise. Le soir précédent, dans l'émission spéciale de *RTS Un*, un analyste financier tenait un même discours: «Il sera absolument impératif de croître à nouveau et vite – cette croissance pourrait être plus qualitative», concédait-il.

TIRONS-EN LA LEÇON, DÉVELOPPONS UNE NOUVELLE CULTURE

Cela signifie-t-il que la volonté de faire différemment («changer le système, pas le climat»), illustrée en 2019 par les multiples manifestations auxquelles de nombreux médecins se sont joints, ne serait qu'un rêve de beau temps d'une jeunesse désorientée? Pour ceux qui veulent que nous ne croyions, sans discuter, qu'à l'«économie réelle», les troubles liés au tsunami viral n'auraient ainsi pas que des inconvénients, en montrant l'inanité de l'alternative? «Nous sortirons un jour de la pandémie. Mais pour quel modèle de société? La solidarité était déjà en décomposition dans le monde d'avant».[1]

Hors de produire et exploiter à l'ancienne, pas de salut? Faut-il admettre que le modèle qui est en train de détruire l'écosystème est le seul qui vaille? Que la seule issue est de s'adapter «gentiment, humblement» au dérèglement du climat – et à la baisse de la biodiversité, moins rapide que le coronavirus mais dont la vitesse de survenue est inouïe dans l'histoire? Pourtant, «après le confinement, il faudra entrer en résistance climatique», affirme dans *Le Monde* du 20 mars un collectif de personnalités.

«L'exceptionnalisme humain est autodestructeur», dit l'écrivain américain Richard Powers. L'exceptionnalisme, cette fâcheuse façon de penser qu'il n'y a que nous qui comptions.

Le changement qu'on peine à envisager. «C'est là que cette crise sanitaire rejoint l'autre, climatique. Si nous pouvons vivre avec l'annulation des vols, la fermeture d'écoles (...), pourquoi ne pas accepter plus tard les restrictions nécessaires pour réduire les émissions de CO_2?», dit le 14 mars Serge Michel, rédacteur de *heidi.news*. «Notre société sera durement affectée, mais aussi transformée par cette crise», dit le 25 mars un message d'un parti bourgeois vaudois. À la question de savoir combien de temps cela prendra, après le confinement, pour oublier la nécessité de cette transformation, un rédacteur en chef me répond: «A mon avis, moins de trois jours». Well...

Pourtant, même les conservateurs en matière économique réalisent que le chaos entraîné par le virus doit impérativement faire réfléchir. Tirons-en la leçon, développons une nouvelle culture, dans plusieurs sens du terme. Les restrictions massives du moment nous montreront-elles qu'on peut vivre différemment? En produisant et consommant moins – de ces choses qui relèvent du superficiel, du superflu ou de l'égocentrique? Ce qui pourrait libérer un peu de notre temps précieux, si «embouteillé» dans la vie d'avant, pour le dédier à nous enrichir sur des modes non matériels.

Je vois d'ici sourires et quolibets: «Rêvez... mais hors d'un cadre dictatorial et communisant il n'y a pas de décroissance imaginable.» Le défi, c'est que les réalistes-immobilistes n'étant pas tenus de rien prouver, c'est aux autres de montrer que c'est possible.

Une remarque d'expérience encore. La politique, dans son sens de conduite de la vie de la cité, n'est pas facile, c'est là un cliché (les satisfaits ne remercient pas souvent, les autres sont fort loquaces). La vie professionnelle m'a montré que dans des circonstances urgentes, menaçantes, les gens de santé publique et les gouvernants au-dessus d'eux ne peuvent guère faire «tout juste». Parce que:

- S'ils ont pris des mesures fortes, rapides et coûteuses et qu'il ne se passe pas grand-chose, viendront les critiques selon lesquelles ils ont manqué de jugement, ont paniqué, gaspillé l'argent public (en France en 2009, pour le H1N1, le Ministère français de la santé a commandé quelque 90 millions de vaccins qui n'ont pas été utilisés).
- Quand les choses deviennent graves, très graves, comme pour le Covid-19, les pouvoirs publics n'ont jamais fait assez ni assez vite, n'ont pas vu passer le ballon...

Toutefois, le pire n'est jamais certain, cherchons à faire advenir un peu de meilleur.[2] Notamment, «repenser l'échelle de ce qui compte» alors que nos préoccupations de crise n'ont plus rien à voir avec ce qui nous obsédait hier.[1]

1 Kiefer B. «Maintenant et après», Revue médicale suisse, 25 mars, p. 612. Merci de me faire l'honneur de croire que ce n'est pas de l'aplatventrisme si je dis qu'il faudrait que notre intelligentsia – et au-delà – se pénètre de ce qu'écrit notre collègue, semaine après semaine. Voir aussi «Coronavirus, responsabilité et fragilité», 11 mars, p. 516.

2 Une bonne lecture à propos d'efforts pour faire advenir un peu de meilleur: «Justice pour le climat», de Judith Rochfeld (Odile Jacob, 2019). Ouvrage très bien renseigné traitant entre autres des actions en justice lancées dans différents pays pour des mesures proclimat et probiodiversité suffisantes. Avec une réflexion sur les «communs», ces dimensions de la biosphère qui devraient rester librement, également et gratuitement accessibles à tous.

DR JEAN MARTIN

La Ruelle 6
1026 Echandens
jeanmartin280@gmail.com

Une percée* *dans le traitement de la dermatite atopique***

DUPIXENT® *(Dupilumab)*

DOUBLE PUISSANCE.[1] RAPIDE.[2] SIMPLE.[3]

NOUVEAU

- **Double puissance.** Effet sur les démangeaisons et l'aspect cutané.[1]
- **Rapide.** Amélioration significative des symptômes en l'espace de 2 semaines.[2]
- **Simple.** Toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée et sans surveillance.[3]

DUPIXENT® *(Dupilumab)*

****DUPIXENT®: premier médicament biologique chez le patient adulte atteint de dermatite atopique modérée à sévère*****

*Communiqué de presse de l'agence FDA. FDA approves new eczema drug Dupixent. 28 mars 2017. www.fda.gov. *****lorsqu'une thérapie reposant sur des médicaments topiques soumis à prescription ne permet pas d'obtenir un contrôle approprié de la maladie ou n'est pas recommandée. DUPIXENT® peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.[3]

1 Simpson EL *et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med* 2016; 375: 2335–48; **2** Blauvelt A *et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet* 2017; 389: 2287–303; **3** Information professionnelle DUPIXENT®, mise à jour: avril 2019, www.swissmedicinfo.ch.

Dupixent® solution pour injection sous-cutanée (300mg/2ml). **PA:** dupilumab (produit à partir de cellules de hamster chinois génétiquement modifiées). **I:** Dupixent est indiqué pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte dont la maladie n'est pas contrôlée de manière adéquate par des thérapies topiques sur ordonnance ou lorsque ces thérapies ne sont pas recommandées. Dupixent peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques. **P:** Une dose initiale de 600 mg administrée par voie sous-cutanée (deux injections à 300 mg), suivi d'une dose de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les deux semaines. Aucun ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale. **CI:** Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **G/A:** Ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel encouru par le fœtus. **MP:** Contient du sodium. *Hypersensibilité:* En cas de réaction d'hypersensibilité systémique générale (immédiate ou retardée), l'administration de Dupixent doit être stoppée immédiatement et un traitement approprié doit être instauré. *Helminthiase:* Les patients avec une helminthiase préexistante doivent être traités avant le début du traitement par Dupixent. En cas d'infection pendant le traitement par Dupixent et en l'absence de réponse au traitement contre les helminthes, le traitement par Dupixent doit être arrêté jusqu'à la disparition de l'infection. *Conjonctivite et kératite:* Conseillez aux patients de signaler l'apparition ou l'aggravation des symptômes oculaires à leur médecin. *Asthme concomitant:* Pas d'ajustement ou arrêt du traitement anti-asthmatique sans consultation du médecin. Les patients asthmatiques doivent faire l'objet d'un suivi attentif après l'arrêt du traitement. **IA:** Éviter l'utilisation de vaccins vivants. **EI:** Très fréquent: Réactions au site d'injection (9.6%) Fréquent: conjonctivite, prurit oculaire, blépharite, herpès labial, éosinophilie, céphalées. **Pr:** Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue pré-remplie avec système de sécurité: boîtes de 2 seringues. **Cat.rem.:** B. **Tit.AMM:** sanofi-aventis (suisse) sa, 1214 Vernier/GE (Pour de plus amples informations, voir l'information destinée aux professionnels sur http://www.swissmedicinfo.ch/). **MàJ:** Avril 2019 (SACH.DUP.19.04.0253a(1)).

SACH.DUP.19.02.0147a(1)

Sanofi et Regeneron travaillent ensemble à un programme international de développement de produits et à la commercialisation de DUPIXENT®

Contact: Sanofi Genzyme · info.ch@sanofi.com · www.sanofigenzyme.ch

Titulaire de l'autorisation: sanofi-aventis (suisse) SA · 3, route de Montfleury · 1214Vernier

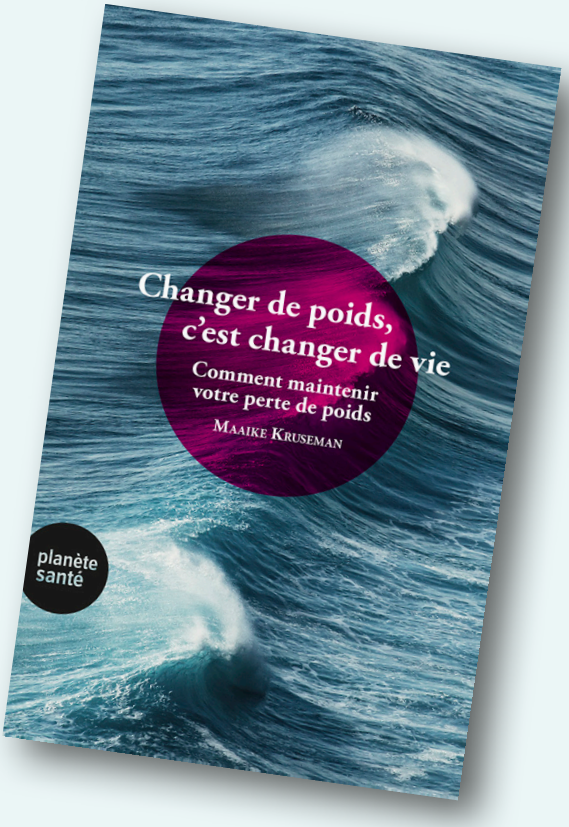
1009094

SANOFI GENZYME

planetesante.ch

planète santé

Information santé grand public



Auteure
Maaike Kruseman

Prix
CHF 26.- / 25 €
194 pages, 13 x 21 cm

ISBN 9782889410637
© 2020

Changer de poids, c'est changer de vie
Comment maintenir votre perte de poids

Malgré les idées reçues, le cercle vicieux de la reprise pondérale après un régime amaigrissant est loin d'être inéluctable.
Maaike Kruseman, professeure en Nutrition et diététique à la Haute École de Santé de Genève et docteure en Sciences de la vie, donne la parole aux « vainqueurs de l'excès de poids », ceux et celles qui ont maintenu une perte de poids avec succès. Elle lève le voile sur leur vécu, leurs réussites, leurs difficultés et leurs dialogues intérieurs que les personnes qui n'ont jamais lutté avec leur poids ont du mal à comprendre.

Largement documenté, cet ouvrage aborde les spécificités du maintien de la perte de poids : Faut-il plutôt réduire les sucres ou les graisses ? Pourquoi les protéines ont-elles une si grande place dans les régimes amaigrissants ? Que se passe-t-il au niveau du métabolisme ? Pourquoi les sensations de faim et de rassasiement ne parviennent-elles pas à réguler la prise alimentaire de certaines personnes ?
La deuxième partie laisse la place à l'action, et propose une méthode pour identifier les stratégies adaptées à chacun·e.

En retournant ce coupon à **Planète Santé Médecine et Hygiène - CP 475 - 1225 Chêne-Bourg :**

□ **Je commande :**

..... **ex. Changer de poids, c'est changer de vie**

Frais de port 3.- pour la Suisse, offerts dès 30.-
Autres : 5 €

Adresse de livraison

Timbre / Nom Prénom _____

Adresse _____

_____

E-mail _____

Date _____

Signature _____

Vous pouvez aussi passer votre commande par : E-mail : livres@planetesante.ch
Internet : boutique.planetesante.ch / Tél. : +41 22 702 93 11

Planète Santé est la marque grand public de Médecine & Hygiène

1009065