

# réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



**NOUVEAU**

**Fiche de dermoscopie n° 2**

**Maladie de Kaposi : où en est-on ?**

**Savoir penser aux allergies dues aux chenilles processionnaires du pin**

**Sclérodermie systémique : a-t-on vraiment progressé ?**

**Classification actuelle des démodécidoses**

**Microscopie confocale et maladie de Paget**

**Tumeur de Merkel**



# **13<sup>es</sup>** JOURNÉES INTERACTIVES DE **RÉALITÉS** THÉRAPEUTIQUES EN **DERMATOLOGIE**



**Retenez dès à présent les dates des 13<sup>es</sup> JIRD :**

**Jeudi 19 et vendredi 20 octobre 2017**

**Palais des Congrès – Versailles**



# réalités

THÉRAPEUTIQUES  
EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

## RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

## DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

## SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur, J. Laurain

## RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

## MAQUETTE, PAO

J. Delorme

## PUBLICITÉ

D. Chargy

## RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

## IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence  
Commission Paritaire : 0117 T 81119  
ISSN : 1155-2492  
Dépôt légal : 4<sup>e</sup> trimestre 2016



Décembre 2016 #257

## ↳ FICHE PRATIQUE

**7** Fiche de dermoscopie n° 2  
L. Thomas

## ↳ REVUES GÉNÉRALES

**13** La maladie de Kaposi : où en est-on ?  
C. Pagès, C. Lebbé

**19** Pensez aux chenilles processionnaires  
du pin !  
G. Dutau

**26** Sclérodémie systémique : a-t-on  
vraiment progressé ?  
J. Avouac

**31** Classification actuelle des  
démodécidoses  
Ph. Berbis

**35** Microscopie confocale et maladie de  
Paget

E. Cinotti, B. Labeille,  
F. Cambazard, J.-L. Perrot

**38** Tumeur de Merkel  
B. Baroudjian, C. Pagès, C. Lebbé

Un bulletin d'abonnement est en page 42.

## FICHE PRATIQUE

### Dermoscopie

# Fiche de dermoscopie n°2

### Cas clinique

Il s'agit d'une femme de 38 ans, de phototype IIIb avec une aptitude au bronzage moyenne. Elle est porteuse depuis l'enfance d'une nævomatose pigmentaire profuse avec plus de 50 nævus répartis sur le tronc et les membres. Elle n'a pas vécu outre-mer ni fait d'UV artificiels; son activité professionnelle est à 100 % intérieure, ses loisirs ensoleillés sont modérés; elle se protège bien du soleil. La patiente ne prend aucun traitement, n'a aucun antécédent médical ou chirurgical, et a eu trois grossesses et accouchements normaux il y a 14, 12 et 6 ans. L'anamnèse familiale ne retrouve aucun antécédent cancérologique, ni cutané ni viscéral.

Elle est adressée par son médecin traitant pour une lésion pigmentée "plus foncée que les autres" au membre inférieur droit (*fig. 1*).

L'ancienneté de la lésion (*fig. 2*) ne peut pas être déterminée par l'interrogatoire. Cette patiente est régulièrement surveillée par un autre dermatologue pour ses nævus pigmentaires mais rien n'avait été signalé lors du précédent examen il y a 1 an. L'interrogatoire ne peut pas préciser non plus si la lésion s'est modifiée récemment. L'attention de la patiente a récemment été attirée par le fait que la lésion était plus foncée que ses autres nævus (*fig. 1 et 2*).

L'examen dermoscopique (immersion + polarisation) est présenté sur la *figure 3*.

**Quel est votre diagnostic ?**

**Quelle est votre proposition de prise en charge ?**



FIG. 1.



FIG. 2.

FIG. 3.



## FICHE PRATIQUE

### Dermoscopie

#### Solution

##### Quel est votre diagnostic ?

Il s'agit d'un nævus (mélanocytaire) réticulaire.

##### Quelle est votre proposition de prise en charge ?

- Pas de nécessité de chirurgie.
- Une surveillance pour cette lésion en particulier est toutefois indiquée puisqu'il s'agit d'une lésion réticulaire de découverte récente (une surveillance est par ailleurs indiquée chez cette patiente du fait de sa nævomatose profuse). On propose un nouvel examen à M3 puis à M12, puis une fois par an.

● Grâce aux photos dermoscopiques et cliniques incluses dans son dossier médical, la surveillance sera facilitée. La réalisation d'un enregistrement dermoscopique digital corps entier pourrait être proposée en fonction des caractéristiques des autres lésions de la patiente, mais elle ne s'impose pas sur la base de l'examen de cette lésion en particulier.

#### Commentaires

Sur l'image dermoscopique (*fig. 4*), on observe une pigmentation réticulée couvrant la totalité de la surface de la lésion (**flèches et surlignement bleus**). Il n'y pas d'autre structure dermoscopique

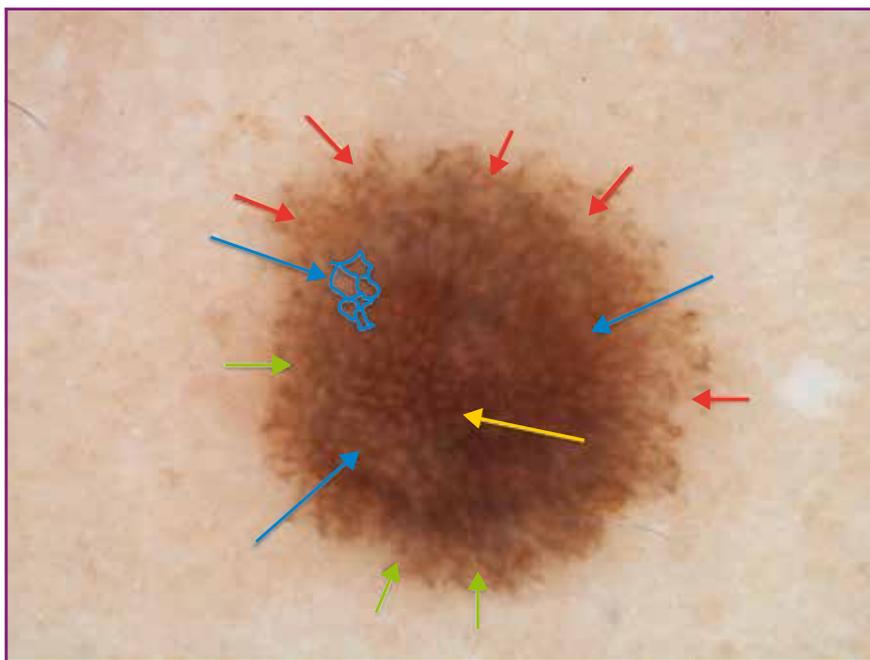


FIG. 4.

reconnaissable sur la surface de cette lésion : on dit que le patron est (exclusivement) réticulaire. Le réseau est en "nid d'abeilles" avec des structures polygonales de couleur brun sombre, légèrement plus foncé au centre (**flèche jaune**) et plus clair en périphérie où la réticulation s'estompe progressivement sur les bords de manière presque circconférentielle et symétrique (**flèches rouges**), avec toutefois un arrêt un peu plus abrupt sur quelques zones (**flèches vertes**).

Le réseau, quant à lui, est régulier dans sa couleur, son épaisseur, la taille des

mailles et des entremailles sur toute la surface de la lésion.

Le patron réticulaire est un patron bénin dans l'immense majorité des cas observés dans les nævus mélanocytaires bénins. Il est, très rarement toutefois, le tout premier signe d'un mélanome *in situ* à un stade hyper précoce et, bien sûr, non reconnaissable en dermoscopie à ce stade. C'est la raison pour laquelle une surveillance de principe des lésions réticulées récentes ou d'ancienneté inconnue peut être justifiée.

# Le patron réticulaire

→ L. THOMAS

Service de Dermatologie, Centre hospitalier Lyon Sud, Université Lyon 1, Centre de recherche sur le cancer de LYON.

## Le patron réticulaire et le réseau pigmenté

En dermoscopie, on appelle **réseau pigmenté** une structure brun clair, brun foncé ou noire dessinant une réticulation à mailles polygonales “en nid d’abeilles” (**fig. 5**). La présence de ce réseau pigmenté n’est pas observée sur le visage ni sur les extrémités et, en dehors de ces topographies, il constitue un élément en faveur du diagnostic d’une lésion mélanocytaire bénigne ou maligne, d’un dermatofibrome – où on le trouve alors le plus souvent en périphérie de la lésion (**fig. 6, flèches jaunes**) autour d’une zone de dépigmentation pseudo-cicatricielle (**fig. 6, flèche grise**) – ou d’un mamelon surnuméraire, où on le trouve alors, de manière bien symétrique, en périphérie de la lésion autour d’une zone généralement hypopigmentée sans structure, papuleuse à l’examen clinique (**fig. 7**).



FIG. 5.

Le réseau pigmentaire est observé dans les lésions mélanocytaires jonctionnelles puisqu’il correspond à la projection optique bidimensionnelle, sur le plan horizontal parallèle à la surface de la peau, de la répartition tridimensionnelle du pigment dans l’assise basale de



FIG. 6.



FIG. 7.



FIG. 8.

l’épiderme dont on connaît le “festonnement” alternant des zones horizontales peu pigmentées (les entremailles) et des zones verticales (les mailles).

Lorsque, dermoscopiquement, la lésion est exclusivement constituée d’un réseau pigmenté, on parle de patron réticulaire (**fig. 3, 4, 5, 8, 13 et 14**).

Le patron réticulaire est le plus souvent bénin, en particulier lorsque le réseau est homogène dans sa couleur, son épaisseur, la taille de ses mailles et de ses entremailles (**fig. 3, 4, 5 et 8**) et lorsqu’il est stable dans le temps, comme on peut par exemple l’observer en dermoscopie numérique (**fig. 9**).

L’intensité de sa couleur n’a pas de valeur sémiologique si celle-ci est homogène, comme on le voit par exemple dans les *ink spot lentigos* très sombres et pourtant bénins (**fig. 10**). La présence de trous dans la réticulation est habituelle et correspond à des orifices pilaires (**fig. 8, flèches jaunes**).

Les nævus réticulaires (il est impropre de parler cliniquement de “nævus jonctionnels”, la dermoscopie n’étant pas une méthode histopathologique) sont le plus souvent acquis à partir de la puberté jusque vers l’âge de 50 ans. Il est inhabituel, et même parfois suspect, de les voir apparaître après l’âge de 60 ans.

Le plus souvent, les nævus réticulaires s’effacent progressivement (sans passer, comme les nævus globulaires régressifs, par un phénomène de Sutton) chez les adultes (**fig. 11**) et très peu (sinon aucun) sont observés chez les personnes âgées.

Toutefois, le patron réticulaire peut être malin lorsque le réseau est irrégulier

## FICHE PRATIQUE

### Dermoscopie

dans sa couleur, son épaisseur, la taille des ses mailles ou de ses entremailles (**fig. 12**). L'interruption brutale de la réticulation en périphérie a une valeur péjorative moindre; elle n'est vraiment pertinente que lorsque le phénomène n'est pas totalement circonférentiel

car, dans ce cas, il s'agit du "patron étoilé" (*cf. fiche de dermoscopie n° 4 à paraître*). De même, la présence de **stries ramifiées** (**fig. 13, flèches jaunes**), qui correspondent à un réseau remanié avec disparition de certaines mailles, a peu de valeur sémiologique car elles sont

observées dans les lésions remaniées malignes (mélanomes avancés) mais aussi bénignes (naevus réticulaires en cours d'effacement progressif).

Un autre critère de malignité d'un patron exclusivement réticulaire est son carac-

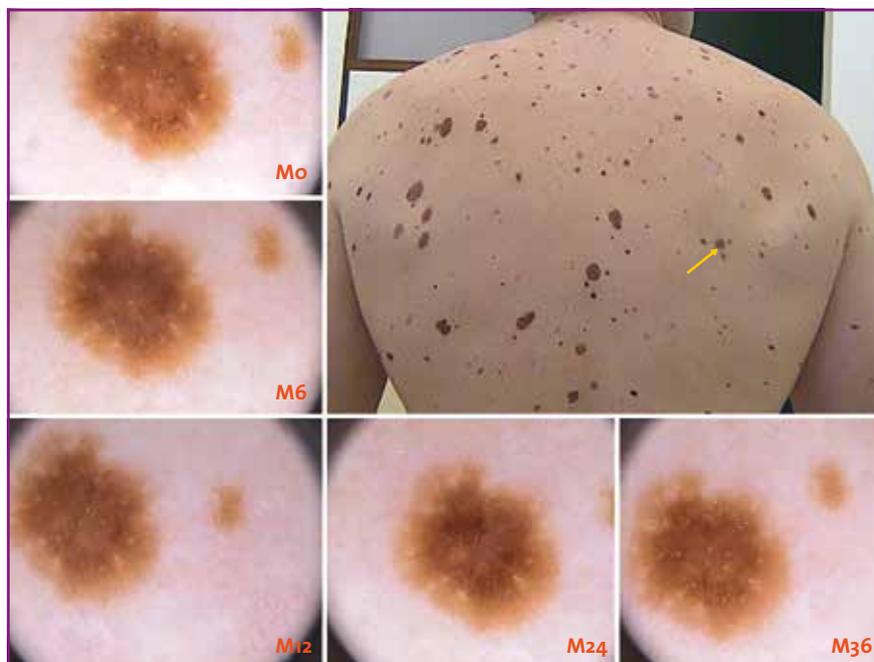


FIG. 9.

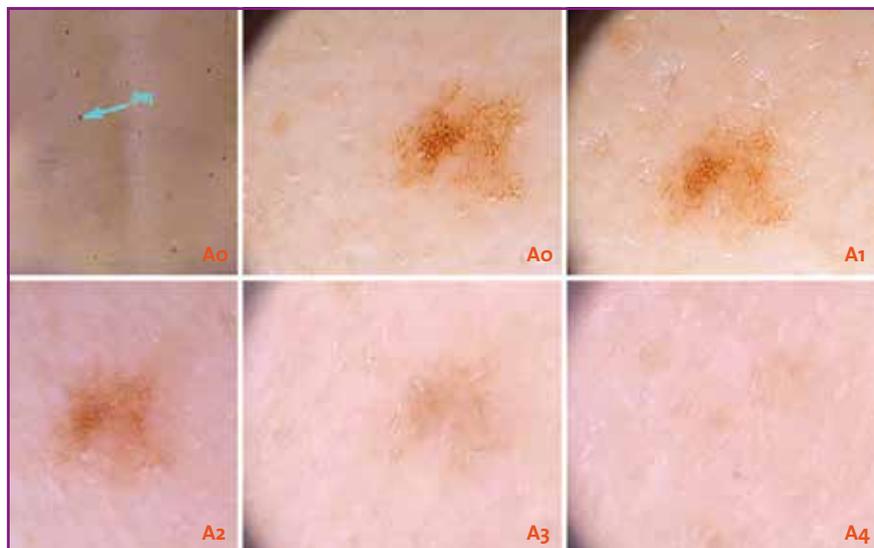


FIG. 11.



FIG. 10.



FIG. 12.



FIG. 13.

## POINTS FORTS

- ⇒ Le patron réticulaire est un patron le plus souvent bénin, observé dans les nævus acquis.
- ⇒ Le patron réticulaire bénin est régulier et stable dans le temps.
- ⇒ Certaines lésions exclusivement réticulaires peuvent être malignes, dans ce cas leur réticulation est irrégulière et/ou elle se modifie dans le temps.
- ⇒ Le réseau pigmenté peut être un élément sémiologique au sein d'un patron multicomposé qui peut être malin ou atypique d'autant plus s'il est irrégulier ou disposé de manière asymétrique avec les autres éléments sémiologiques dermoscopiques.
- ⇒ La peau du visage provoque une réticulation de nombreux processus pigmentés, toutefois celle-ci a des mailles arrondies et régulièrement espacées qui sont centrées par un orifice pilosébacé.
- ⇒ On retrouve également une réticulation dans les kératoses séborrhéiques, cependant celle-ci a le plus souvent des mailles arrondies et irrégulièrement épaisses et espacées.
- ⇒ Un grand nombre de dermatofibromes ont une couronne réticulée en périphérie mais leur centre est en général le siège d'une dépigmentation pseudo-cicatricielle.

rière évolutif en dermoscopie numérique (cf. fiches "Dermoscopie numérique" à paraître) lorsque, pour des raisons de risque génétique élevé, le patient a fait l'objet d'un enregistrement de très nombreuses lésions initialement non ou peu suspectes (fig. 14).

La réticulation peut n'être observée que dans une partie seulement de la lésion : on parle alors de patron dermoscopique multicomposé, dont le caractère malin est d'autant plus vraisemblable que les éléments dermoscopiques mélangés sont nombreux et que leur disposition est asymétrique (cf. fiche de dermoscopie n° 3 à paraître). Les caractéristiques du réseau lui-même – et en particulier sa régularité au sein d'une lésion à patron multicomposé – pèsent également dans le diagnostic de malignité, comme on le voit sur la figure 15. En revanche, l'association symétrique d'une zone réticulaire et d'une zone sans structure ou globulaire constitue un patron bicomposé bénin (fig. 16).

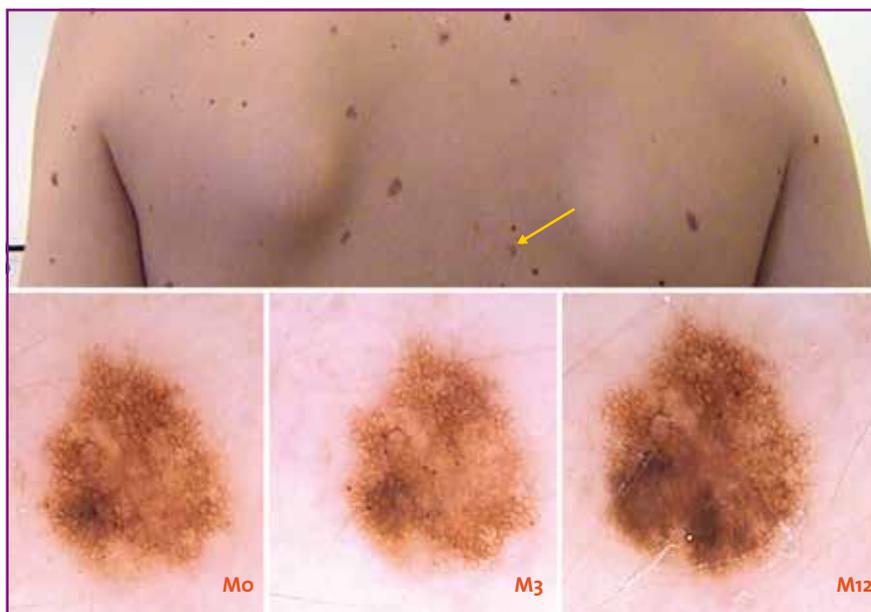


FIG. 14.



FIG. 15.



FIG. 16.

## FICHE PRATIQUE

### Dermoscopie

Dans certaines topographies ou sur certaines lésions, on observe aussi une réticulation. Cependant, celle-ci a le plus souvent des caractéristiques différentes (certains auteurs parlent alors de “pseudo-réseau”, mais il me semble sémantiquement préférable de définir ces réticulations par leurs caractéristiques géométriques pour plus de clarté):

>>> **Les kératoses séborrhéiques** peuvent présenter des aires de réticulation. Toutefois, dans la majorité des cas, les mailles sont plutôt arrondies et d'épaisseur variable (**fig. 17**), et on trouve dans d'autres zones de la lésion des critères sémiologiques évocateurs comme une bordure nette et polycyclique (on dit “mordillée”), des ouvertures pseudo-comédoniennes, des kystes de milium ou une structure cérébriforme. Il existe néanmoins des cas très difficiles de kératose séborrhéique réticulaire pour lesquels parfois seul l'examen histopathologique va permettre de trancher (**fig. 18**).



FIG. 17.



FIG. 18.



FIG. 19.

>>> **Sur le visage**, les annexes pilosébacées interrompent la plupart des processus pigmentés, créant une réticulation à mailles arrondies et à entremailles larges et régulièrement espacées, centrées par l'orifice folliculaire (**fig. 19**). C'est l'analyse sémiologique des mailles et de leurs rapports anatomiques avec l'orifice pilosébacé qui permettra alors d'établir un diagnostic (cf. fiches “Dermoscopie topographique : visage” à paraître).

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

**FotoFinder**<sup>®</sup>  
La référence mondiale en imagerie cutanée.

www.fotofinder.fr



# La maladie de Kaposi : où en est-on ?

**RÉSUMÉ :** La maladie de Kaposi (MK) est une maladie opportuniste constituée de la prolifération de cellules endothéliales lymphatiques infectées par le virus herpès humain 8 (HHV-8). Les quatre formes clinico-épidémiologiques distinctes ont pour points communs l'histologie et l'association au virus HHV-8 (l'infection HHV-8 étant un élément nécessaire mais pas suffisant pour le développement d'une MK).

Cliniquement, le pronostic peut être très variable d'une entité à l'autre : évolution indolente chez le sujet âgé avec MK classique ou évolution agressive avec atteinte multiviscérale symptomatique pour la MK liée au VIH. L'incidence et le pronostic de cette dernière entité ont cependant été totalement modifiés avec l'arrivée des thérapeutiques antirétrovirales hautement actives (HAART).

La décision et le choix du traitement doivent prendre en compte ce polymorphisme clinique et évolutif, et vont de l'abstention thérapeutique à la mise en place de chimiothérapies systémiques, en général de type anthracyclines liposomales ou taxanes.

L'introduction des HAART dans la MK liée au VIH et la diminution du régime immunosuppresseur avec modification en faveur des inhibiteurs de mTor dans la MK du transplanté ont révolutionné le pronostic et la prise en charge des patients.



→ C. PAGÈS, C. LEBBÉ

Centre d'onco-dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

**L**a maladie de Kaposi (MK) est une maladie opportuniste constituée de la prolifération de cellules endothéliales lymphatiques infectées par le virus herpès humain 8 (HHV-8). On identifie quatre formes clinico-épidémiologiques distinctes ayant cependant comme points communs l'histologie et l'association au virus HHV-8, l'immunosuppression jouant un rôle majeur dans le développement de l'affection.

## Formes clinico-épidémiologiques de la MK

### 1. MK classique ou Kaposi méditerranéen

D'un point de vue épidémiologique, il s'agit d'une forme de MK touchant préférentiellement les hommes de plus de

60 ans (sex-ratio de 10-13:1) originaires du bassin méditerranéen ou juifs ashkénazes [1]. Les lésions sont assez monomorphes, faites de lésions papuleuses infiltrées confluant en placards angiomateux, rouge violet, d'évolution lente et situés de façon préférentielle sur les membres inférieurs (**fig. 1 à 3**). On peut également observer des lésions plus nodulaires, parfois ulcérées et hémorragiques, pouvant survenir sur des placards infiltrés ou de façon isolée. Un œdème associé est souvent noté (**fig. 4**), susceptible de précéder ou suivre l'apparition des lésions cutanées, prenant à terme un aspect d'engainement du membre d'allure papillomateuse et kératosique (éléphantiasis kaposien). L'atteinte extracutanée symptomatique est rare (< 10 % des cas) et touche majoritairement les ganglions. La MK classique n'est pas une maladie mettant en jeu le pronostic vital,

# REVUES GÉNÉRALES

## Cancérologie

en revanche, elle peut être source d'une impotence fonctionnelle parfois majeure.

### 2. MK endémique ou Kaposi africain

Sur le continent africain, la MK touche une population d'âge moyen 25-50 ans essentiellement en Ouganda, en République démocratique du Congo, au Rwanda, au Burundi et dans l'est du Zaïre (fig. 5 et 6). L'infection à HHV-8 est endémique en Afrique subsaharienne et survient le plus souvent dans l'enfance, avec une prévalence allant de 30 à 60 % [2]. Au sein de cette entité, quatre formes sont distinguées :

- la forme nodulaire, la plus fréquente, prédominant sur les membres inférieurs, proche sur le plan clinique de la MK classique (fig. 7) ;
- la forme localement agressive ;
- la forme floride, d'évolution rapide, pouvant mettre en jeu le pronostic vital ;
- la forme pseudo-lymphomateuse de l'enfant, d'évolution agressive et souvent mortelle.

### 3. MK épidémique ou associée au VIH

L'incidence de la MK parmi les patients atteints du sida varie largement selon les populations considérées : en Occident, la MK liée au sida affecte majoritairement les hommes homosexuels séropositifs pour le VIH [3]. Son incidence s'est effondrée avec l'arrivée des thérapeutiques antirétrovirales hautement actives (HAART, *Highly active antiretroviral treatment*) [4]. Cliniquement, il s'agit d'une forme plus agressive avec atteinte cutanéomuqueuse (fig. 5 et 6) et viscérale (poumons, tube digestif en particulier). Une exacerbation de la symptomatologie clinique peut également survenir au moment de l'introduction des HAART lors d'un phénomène de restauration immunitaire.

### 4. MK iatrogénique ou MK du transplanté

La MK iatrogénique est associée à un contexte d'immunosuppression



FIG. 1 à 3 : Maladie de Kaposi classique, Kaposi méditerranéen.



FIG. 4 : Maladie de Kaposi classique, Kaposi méditerranéen avec lymphœdème associé.



FIG. 2.



FIG. 5 et 6 : Maladie de Kaposi endémique.



FIG. 6.



FIG. 3.



FIG. 7 : Kaposi africain. Forme nodulaire.

## REVUES GÉNÉRALES

### Cancérologie

induite le plus souvent après une greffe d'organe. La prévalence de cette forme de MK est corrélée à la séroprévalence HHV-8 dans le monde. Ainsi, en France, la MK du transplanté va surtout concerner les patients originaires du bassin méditerranéen, d'Afrique subsaharienne ou des Antilles [5]. Dans la plupart des cas, la MK post-greffe fait suite à la réactivation d'une infection HHV-8 précédant la greffe. Le délai médian de survenue de la MK est de 13 mois après la greffe (extrêmes : quelques semaines-18 ans) [6].

Cliniquement, une atteinte cutanéomuqueuse est présente dans plus de 90 % des cas et est similaire à celle déjà décrite dans les autres formes de MK. L'atteinte viscérale touche préférentiellement les ganglions, le tube digestif et les poumons. Dans la série de 20 patients transplantés publiée par Barete *et al.*, 50 % d'entre eux présentaient une atteinte digestive (estomac, duodénum et colon) et 20 % avaient une atteinte pulmonaire [7].

#### [ Histologie

Les différentes formes cliniques ne sont pas histologiquement distinguables. L'examen anatomopathologique montre une prolifération de cellules fusiformes associée à une angiogenèse importante avec fentes vasculaires, prolifération organisée en nodules dans le derme moyen et profond. On peut trouver un infiltrat inflammatoire mixte composé de lymphocytes, de plasmocytes et de cellules dendritiques. La coloration de Perls est positive. En immunohistochimie, les lésions sont positives pour des marqueurs endothéliaux tels que le facteur VIII Willebrand, CD31 et CD34. Les cellules fusiformes expriment aussi quelques marqueurs de différenciation lymphatique comme D2-40, LYVE-1, VEGFR-3 et PROX-1. Enfin, l'identification et la localisation d'HHV-8, en

utilisant un anticorps dirigé contre l'antigène nucléaire de latence LANA (*Latency-associated nuclear antigen*, agissant comme facteur de régulation transcriptionnelle) dans les lésions, est la technique la plus utile pour éliminer les diagnostics différentiels de la MK.

#### [ Physiopathologie

La MK, ou sarcome de Kaposi, n'est pas un sarcome au sens de "cancer"; l'évolution est souvent multifocale, mais il ne s'agit pas de "métastases" au sens clonal du terme. L'origine de la cellule kaposienne a longtemps été débattue. Il a été montré que HHV-8 était capable de reprogrammer des cellules endothéliales pour exprimer des marqueurs des cellules lympho-endothéliales tels que PROX-1 ou VEGFR-3 et il est reconnu aujourd'hui que la cellule kaposienne est une cellule ayant un phénotype de cellule endothéliale peu différenciée. La plupart des cellules de MK sont infectées de façon latente par le virus, seules une minorité de cellules sont envahies par un virus en cours de répllication lytique [8]. Le virus peut aussi être retrouvé dans les cellules du sang (lymphocytes B essentiellement) et la charge virale apparaît corrélée à la gravité de la maladie.

L'infection HHV-8 est, certes, un élément nécessaire mais pas suffisant pour permettre le développement d'une MK. En effet, la forte prévalence de la séropositivité pour HHV-8 dans le monde rapportée à l'incidence de la MK suggère l'intervention d'autres facteurs dans la pathogenèse de la MK. Les cofacteurs qui, associés à l'infection HHV-8 (sauf l'infection VIH et l'immunodépression iatrogène), favorisent l'apparition d'une MK sont mal connus; le rôle de facteurs génétiques et environnementaux a été suggéré (marche pieds nus avec microtraumatismes répétés et exposition à des particules de fer ou d'aluminium présentes dans le sol).

#### [ Traitement

La prise en charge thérapeutique peut faire appel à différentes méthodes (traitement local et/ou traitement général). L'abstention thérapeutique fait aussi partie des modalités de prise en charge de certaines formes de MK, essentiellement dans le cadre de la MK classique.

##### 1. Traitements locaux

Ils permettent de traiter des lésions de petite taille et peuvent apporter un réel confort aux patients sans pour autant avoir une action sur la progression de la maladie. Ces traitements locaux sont multiples; ils ont surtout été utilisés, dans la littérature, dans la MK classique et englobent la chirurgie d'exérèse, la cryothérapie, les injections intralésionnelles de vincristine ou d'interféron alfa-2, l'application locale d'imiquimod, d'alitrétinoïne, la radiothérapie ou encore l'électrochimiothérapie. Il n'existe pas d'étude publiée randomisée comparant ces différentes modalités: la littérature repose essentiellement sur des études contrôlées, séries rétrospectives ou cas cliniques isolés rendant impossible leur comparaison.

La revue de la littérature publiée en 2012 par Régnier-Rosencher *et al.* sur les traitements de la MK classique rapporte une diminution de taille d'au moins 50 % pour 62 % des lésions traitées par injection intralésionnelle de vincristine, 50 à 90 % des lésions traitées par injection locale d'interféron alfa-2 et 56 % des lésions traitées par imiquimod. Pour la radiothérapie, les taux de réponse complète observés varient de 60 à 90 % selon la technique utilisée [9]. La chirurgie ne faisait pas l'objet d'étude spécifique dans cette revue de la littérature mais, dans la série rétrospective de Brenner *et al.* portant sur 52 cas localisés et symptomatiques de MK classique traités par chirurgie, 67 % des patients ne récidivaient pas après 2 ans de suivi. Le possible phénomène de Koebner sur

## POINTS FORTS

- ⇒ Les quatre entités clinico-épidémiologiques classiquement décrites ont pour point commun d'être associées au virus HHV-8 et d'avoir une histologie similaire.
- ⇒ La MK (ou sarcome de Kaposi) ne doit pas être considérée comme sarcome au sens "cancer" du terme. La cellule kaposienne est une cellule ayant un phénotype de cellule endothéliale peu différenciée, infectée de façon latente par le virus; une minorité de cellules sont envahies par un virus en cours de réplication lytique.
- ⇒ La présentation clinique et le pronostic sont très variables d'un patient à l'autre et d'une entité à l'autre. La décision de traitement doit être adaptée au cas par cas, selon un rapport bénéfice/risque évalué et dans l'objectif d'améliorer la qualité de vie et le confort du patient.
- ⇒ Toute MK associée au VIH doit bénéficier de l'introduction des HAART; une chimiothérapie de type anthracyclines liposomales ou taxanes pourra être discutée en cas de forme évolutive et/ou d'échec des HAART.
- ⇒ Une des premières étapes de la prise en charge de la MK du transplanté consiste à diminuer le régime immunosuppresseur, voire à le modifier en faveur d'inhibiteurs de mTor.
- ⇒ L'inclusion dans des essais de recherche clinique doit si possible être privilégiée.

cicatrice peut cependant être un facteur limitant de la chirurgie dans la prise en charge de la MK et, si cette alternative thérapeutique est retenue, elle ne doit en aucun cas aboutir à un geste délabrant [10].

L'alitrétinoïne gel 0,1 % est validée comme traitement local de la MK liée au VIH sur la base d'un essai de phase III randomisé contre placebo montrant une différence statistiquement significative en faveur du bras alitrétinoïne (taux de réponse global de 37 % *versus* 7 % pour le bras placebo) [11]. L'électrochimiothérapie est une procédure visant à augmenter la pénétration intracellulaire des cytotoxiques administrés par électroporation. Plusieurs essais prospectifs avec injection intra-veineuse de bléomycine ont montré des taux de réponse de l'ordre de 65 à 89 % après 1 à 3 séances [12].

## 2. Traitements généraux

La mise en place d'un traitement systémique dans le traitement de la MK s'adresse à différents tableaux cliniques : formes rapidement évolutives, formes étendues et/ou avec atteinte muqueuse extensive, et/ou avec atteinte viscérale, et/ou avec lymphœdème majeur.

### >>> Chimiothérapie

Actuellement, les deux classes de chimiothérapie de référence sont les anthracyclines liposomales (doxorubicine pégylée liposomale et daunorubicine liposomale) et les taxanes (paclitaxel). D'autres drogues comme la bléomycine ou l'étoposide ne sont quasiment plus utilisées aujourd'hui compte tenu des taux de réponse importants obtenus avec les anthracyclines liposomales ou les taxanes, et ce avec

une moindre toxicité. La revue de la littérature de Régnier-Rosencher *et al.* portant sur les traitements de la MK classique retrouve l'obtention de réponse de l'ordre d'une diminution de plus de 50 % de la taille des lésions dans 71 à 100 % des cas traités par doxorubicine liposomale pégylée et dans 93 à 100 % des cas traités par taxanes [9]. Cependant, compte tenu des biais multiples (hétérogénéité des essais dans les populations incluses, dans l'évaluation de la réponse au traitement, etc.) et du peu d'essais randomisés publiés, les auteurs rappellent qu'aucun consensus n'existe actuellement pour privilégier tel ou tel type de traitement systémique.

### >>> Interféron (IFN)

Dans le traitement de la MK classique, une diminution de la taille des lésions d'au moins 50 % était observée chez 71 à 100 % des patients traités par IFN $\alpha$ -2 [9]. Il n'existe aucun essai randomisé contrôlé publié comparant l'efficacité de l'interféron *versus* les chimiothérapies cytotoxiques. Kreuter *et al.* ont rapporté dans un essai cas-témoin multicentrique la supériorité de la doxorubicine liposomale pégylée par rapport à l'IFN $\alpha$ -2a en termes de réponse tumorale et de délai d'obtention de cette réponse (moyenne de 8,6 semaines pour la doxorubicine liposomale pégylée *versus* 12,7 semaines pour l'IFN). Cependant, ces données rétrospectives portaient sur de petits effectifs (18 patients au total) [13]. En pratique courante, l'IFN est moins utilisé que les monochimiothérapies compte tenu des problèmes de tolérance (chez les patients âgés notamment) mais aussi du délai de réponse plus long.

## 3. Particularités de la MK associée au sida

En Occident, le développement des HAART a révolutionné la prise en charge et le pronostic de cette forme particulière de MK tant en termes de taux de réponse tumorale (pouvant aller jusqu'à 80 %)

## REVUES GÉNÉRALES

### Cancérologie

que de survie globale [14]. Beaucoup s'accordent cependant sur la nécessité de débiter une chimiothérapie dans certaines situations : MK associée au VIH rapidement extensive et patients ayant une MK évolutive malgré la mise en place de HAART, y compris lors d'un syndrome de restauration immunitaire. Ce dernier, également connu sous le nom de IRIS (*Immune reconstitution inflammatory syndrome*), correspond à la réapparition ou à l'aggravation de manifestations inflammatoires, de maladies opportunistes sous traitement spécifique lors de la restauration immunitaire. Les molécules de chimiothérapie de référence restent, là encore, les anthracyclines liposomales et les taxanes [15].

#### 4. Particularités de la MK du transplanté d'organe

La particularité de la prise en charge de cette forme de MK réside dans le fait que, avant même d'envisager un traitement spécifique local ou systémique, la première mesure à mettre en œuvre est la diminution du traitement immunosuppresseur (IS), tout en respectant la balance bénéfique/risque dans cette situation (risque de rejet du greffon). Le pourcentage de rémission après simple levée de l'immunosuppression rapporté dans la littérature est de l'ordre de 25 à 30 % pour des MK peu étendues [16]. L'autre particularité est l'importance du régime IS employé et l'intérêt à remplacer les inhibiteurs de calcineurine (CNI) par des inhibiteurs de mTor : en effet, le sirolimus et apparentés ont fait la démonstration de leurs propriétés à la fois immunosuppressives, antinéoplasiques et antiangiogéniques.

Dans la littérature, de nombreux cas cliniques ou petites séries rapportent la disparition de lésions de MK après passage au sirolimus [17]. Les traitements spécifiques (locaux ou systémiques) de la MK peuvent être utiles si les mesures mentionnées ci-dessus ne sont pas suffisantes pour obtenir un contrôle de la

MK. L'indication d'une chimiothérapie sera retenue en cas de maladie rapidement progressive malgré la baisse des IS ou en cas de lésions menaçant le pronostic vital. L'interféron est en règle générale contre-indiqué car il majore le risque de rejet de greffe. La place de l'utilisation des antiviraux dans le traitement de la MK du transplanté (foscarnet, ganciclovir, cidofovir) n'est pas établie en curatif. De même, l'intérêt de leur utilisation en préventif dans des zones à forte prévalence HHV-8 ou chez des patients à risque (forte charge virale répliquative HHV-8) reste hypothétique et non validé par des essais contrôlés validés.

Ainsi, les traitements de la MK sont multiples et doivent être adaptés au contexte (notamment MK associée au sida ou MK du transplanté), à l'extension et au site des lésions, ainsi qu'au terrain lui-même (âge du patient, comorbidités). La découverte de HHV-8 comme agent étiopathogénique et les avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la MK permettent l'évaluation de nouveaux traitements comme des antiangiogéniques, des drogues contrôlant le maintien de la latence virale ou l'immunoévasion induite par HHV-8. C'est ainsi que nous évaluons actuellement, dans le cadre d'un essai de phase II, l'intérêt de la digoxine (pour ses propriétés anti-HIF-1 $\alpha$  et donc antiangiogéniques) dans la maladie de Kaposi classique et qu'un essai de phase II évaluant le pembrolizumab (anticorps anti-PD1) dans la maladie de Kaposi classique va également prochainement débiter dans le centre.

#### Bibliographie

1. SZAJERKA T, JABLECKI J. Kaposi's sarcoma revisited. *AIDS Rev*, 2007;9:230-236.
2. GOPAL S, WOOD WA, LEE SJ *et al*. Meeting the challenge of hematologic malignancies in sub-Saharan Africa. *Blood*, 2012; 119:5078-5087.
3. MESRI E, CESARMAN E, BOSHOF C. Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus. *Nat Rev Cancer*, 2010;10:707-719.
4. SCHWARCZ L, CHEN MJ, VITTINGHOFF E *et al*. Declining incidence of AIDS-defining

opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *AIDS*, 2013;27:597-605.

5. LEBBE C, LEGENDRE C, FRANCES C. Kaposi sarcoma in transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*, 2008;22:252-261.
6. EUVRARD S, KANTAKIS J, CLAUDY A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*, 2003;348:1681-1691.
7. BARETE S, CALVEZ V, MOUQUET C *et al*. Clinical features and contribution of virological findings to the management of Kaposi sarcoma in organ-allograft recipients. *Arch Dermatol*, 2000;136:1452-1458.
8. SULLIVAN RJ, PANTANOWITZ L, CASPER C *et al*. Epidemiology, Pathophysiology and treatment of Kaposi sarcoma-associated Herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma and multicentric Castlemans disease. *Clin Infect Dis*, 2008;47:1209-1215.
9. RÉGNIER-ROSENCHER E, GUILLOT B, DUPIN N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:313-331.
10. BRENNER B, RAKOWSKY E, KATZ A *et al*. Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: comprehensive clinical guidelines. *Int J Oncol*, 1999;14:1097-1102.
11. BODSWORTH NJ, BLOCH M, BOWER M *et al*. Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol*, 2001;2:77-87.
12. DI MONTA G, CARACO C, BENEDETTO L. Electrochemotherapy as "new standard of care" treatment for cutaneous Kaposi's sarcoma. *Eur J Surg Oncol*, 2014;40:61-66.
13. KREUTER A, RASOKAT H, KLOUCHE M *et al*. Liposomal pegylated doxorubicin versus low-dose recombinant interferon Alfa-2a in the treatment of advanced classic Kaposi's sarcoma. *Cancer Invest*, 2005; 23:653-659.
14. HOLKOVA B, TAKESHITA K, CHENG DM *et al*. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2001;19:3848-3851.
15. BOWER M, PALFREEMAN A, ALFA-WALI M *et al*. British guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med*, 2014;15 Suppl 2:1-92.
16. RAZONABLE RR. Human herpesviruses 6, 7 and 8 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*, 2013 Suppl 3;13:67-77;quizz 77-78.
17. STALLONE G, SCHENA A, INFANTE B *et al*. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med*, 2005; 352:1317-1323.

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

# Pensez aux chenilles processionnaires du pin !

**RÉSUMÉ :** Les chenilles processionnaires du pin font partie des 150 espèces de Lépidoptères capables d'entraîner des lésions cutanées et muqueuses. Elles possèdent des poils urticants qui, en pénétrant dans la peau, provoquent un prurit intense, des lésions cutanées papulo-érythémateuses, *strophulus-like*, des excoriations (entre autres) et d'autres symptômes (conjonctivite, toux, bronchospasme et même anaphylaxie). Le diagnostic est basé sur la notion de contact avec les poils des chenilles (forêt de pins infestée), l'interrogatoire, l'examen clinique, le *scotch test* et la dermoscopie. Les symptômes sont d'apparition plus rapide dans les formes IgE-dépendantes que dans les formes non IgE-dépendantes.

Naguère cantonnées au sud de l'Europe, les chenilles processionnaires du pin ont progressé vers le nord, atteignant désormais presque toute la France et l'Allemagne.



→ G. DUTAU,  
Allergologue-pneumologue-pédiatre,  
TOULOUSE.

**L**es chenilles processionnaires du pin (*Thaumetopoea pityocampa*, ou *pine caterpillar* en anglais) font partie des 150 espèces de Lépidoptères capables d'entraîner des lésions cutanées et muqueuses. Elles possèdent des poils chitineux et urticants qui pénètrent dans la peau, provoquant un prurit intense et des lésions variées. Beaucoup d'autres symptômes – conjonctivite, toux, bronchospasme et même anaphylaxie – ont été décrits. Un cas de dermatite observée chez un adulte nous donne l'occasion de passer en revue les principaux aspects de cette affection souvent méconnue.

## Observation

Monsieur R., 31 ans, consulte au début de juin 2014 pour un prurit et une dermatite des deux membres supérieurs. Un prurit intense est survenu rapidement, en une trentaine de minutes, tandis qu'il cherchait des champignons dans une forêt de pins, deux jours plus tôt. La dermatite est apparue quelques heures

après le retour de la forêt. Le patient attribue ces symptômes au contact avec de hautes fougères où se trouvaient les champignons recherchés.

À l'interrogatoire, il rapporte des antécédents d'atopie puisqu'il se souvient d'avoir présenté un eczéma pendant l'enfance, actuellement guéri. Par la suite, il a eu des crises épisodiques d'asthme léger et surtout une rhino-conjonctivite par allergie aux pollens de graminées qu'il traite par un antihistaminique H1 (anti-H1) de dernière génération pendant la saison des graminées, de début avril jusqu'à fin mai. Il signale également des accès de toux survenus le soir et le lendemain de son séjour en forêt.

À l'inspection, on observe des lésions cutanées multiples des avant-bras et des bras, *strophulus-like*, faites de papules, d'excoriations, sur une base œdémateuse, accompagnées d'un prurit permanent (**fig. 1**). L'examen ORL n'objective pas de signes importants de rhinite en dehors d'un écoulement nasal clair et bilatéral. La muqueuse nasale est

## REVUES GÉNÉRALES

### Allergologie



**FIG. 1 :** Lésions papulo-érythémateuses des bras avec prurit, de dimensions variables, avec excoriations débutantes de certaines d'entre elles.

bien colorée. L'auscultation thoracique perçoit une respiration rude, mais il n'existe pas de râles sibilants à la toux ou à l'expiration forcée. Le reste de l'examen est négatif, en particulier au niveau du tronc, de l'abdomen et des membres inférieurs. Le patient portait une chemise faite d'un tissu épais, les manches relevées, un pantalon, des chaussettes et des souliers montants de randonnée.

Parmi les diagnostics possibles, on pourrait évoquer une dermatite d'irritation par les végétaux (fougères) et, au vu du terrain atopique, une rhino-conjonctivite pseudo-pollinique par allergie à *Alternaria alternata*. En leur défaveur figurent cependant :

- pour la dermatite d'irritation aux fougères, le fait qu'il a déjà recherché des champignons dans ce type de biotope sans incident de ce genre ;
- pour la rhinite à *Alternaria*, la discrétion des symptômes et, surtout, la négativité du *prick test* (PT) à cet allergène. Seuls les PT aux acariens domestiques (induration  $\times$  érythème :  $4 \times 7$  mm), au pollen de dactyle ( $7 \times 12$  mm) et au pollen de phléole ( $8 \times 14$  mm avec pseudo-podes) sont positifs.

En fait, la notion d'une infestation de la forêt par les chenilles processionnaires,

la saison (printemps)<sup>1</sup>, l'existence de plusieurs cas observés pendant la semaine précédente chez quelques promeneurs et deux travailleurs forestiers ainsi que la chronologie des symptômes font penser à une dermatite aux poils urticants de *T. pityocampa*. La guérison a lieu en une semaine grâce à une désinfection des lésions avec une solution antiseptique, à la prise d'un anti-H1 de dernière génération et à l'utilisation d'un dermocorticoïde sur les lésions les plus importantes.

### Commentaires

Les Lépidoptères, dont la forme adulte est l'imago (papillon), pondent des œufs. Les chenilles issues des œufs se transforment en chrysalides, abritées ou non dans un cocon, d'où sortent les papillons.

#### 1. Papillonite ou lépidoptérisme

La papillonite, ou lépidoptérisme, est due au contact avec les poils urticants présents sur l'abdomen des papillons femelles du genre *Hylesia* ou papillon cendré (Argentine, Guyane, Venezuela, Pérou, etc.)<sup>2</sup> et du genre *Anaphae* (Afrique). Ces poils sont responsables de dermatites de contact souvent sévères, d'allergies respiratoires et parfois de réactions anaphylactiques [1, 2]. Des symptômes graves, toxiques, neurologiques et hémorragiques ont été décrits. Des réactions systémiques ont également été rapportées après un contact avec le cocon d'un papillon australien, *Chelepteryx collesi* [3].

L'allergie aux chenilles processionnaires du pin n'est pas associée à une papillonite à l'imago. Les chenilles de *T. pityocampa* sont phytophages et xylophages, responsables de la mort de diverses variétés

de pins, les plus touchés étant *Pinus nigra* (Austrian pine), *Pinus halepensis* (Aleppo pine ou pin d'Alep), *Pinus pinaster* (Maritime pine) [4-6]. Les dégâts causés par les chenilles processionnaires ont d'abord touché le sud de l'Europe, en particulier l'Espagne (région de Valladolid) où des études déterminantes ont été réalisées [7, 8]. Puis, cette maladie forestière a progressé rapidement vers le nord, atteignant pratiquement toute la France, l'Allemagne et l'Autriche [9].

Le papillon adulte, aux ailes antérieures grises munies de deux bandes foncées parallèles chez le mâle et aux ailes postérieures blanches, est nocturne. La larve est une chenille de quelques millimètres au premier stade (L1) atteignant jusqu'à 4 cm de long (L4-L5). La face dorsale est brun noirâtre avec des taches rougeâtres ; la face ventrale est jaune. Le corps est recouvert de poils urticants et allergisants chitineux (fig. 2)<sup>3</sup>. Les papillons éclosent



**FIG. 2 :** Début d'une procession (généralement conduite par une femelle). Noter l'abondance des poils chitineux et urticants.

<sup>1</sup> Compte tenu du réchauffement climatique, cette notion de saisonnalité perd actuellement sa valeur. Les premières processions de chenilles du pin ont été vues à la fin du mois de décembre 2015 pour la saison 2016 !

<sup>2</sup> La papillonite à *Hylesia* a été appelée "Caripito itch" à la suite d'une épidémie survenue chez 34 des 36 membres de l'équipage d'un tanker britannique, exposés à *Hylesia* dans le port de Caripito (Vénézuéla).

<sup>3</sup> Les prédateurs des chenilles sont des oiseaux insensibles aux poils comme les mésanges. On a ainsi proposé l'installation de cages à mésanges pour lutter contre ces chenilles...

l'été: le mâle ne vit pas plus d'une ou deux nuits, la femelle s'envole vers une branche et pond jusqu'à 220 œufs, puis meurt à son tour. Les chenilles éclosent 1 mois à 1 mois et demi après la ponte.

En hiver, elles fabriquent un nid blanc, cotonneux, sortant la nuit<sup>4</sup> pour se nourrir des aiguilles du pin [10]. La défoliation de l'arbre est bien visible au-dessus du nid (fig. 3 et 4). Au printemps, les chenilles quittent le nid et partent en procession, le plus souvent conduites par une femelle, pour s'enfouir dans le sol dans un endroit choisi, terre meuble, terreau [5] (fig. 5). Chacune forme un cocon, puis se transforme en chrysalide et le cycle reprend<sup>5</sup>... La formation et la cohésion de la procession sont assurées par le contact de poil à poil.



Fig. 3 : Nid de chenilles processionnaires. Noter l'importante défoliation de l'arbre au-dessus du nid.



Fig. 4 : Nid de chenilles processionnaires (vue rapprochée): aspect soyeux du nid et perturbé pour le passage des chenilles.



Fig. 5 : Enfouissement d'une colonie dans le sol meuble.

## 2. Aspects cliniques des réactions humaines aux chenilles processionnaires du pin

Les études effectuées en Espagne par Vega *et al.* [7] et Fuentes Aparicio *et al.* [8] distinguent les **réactions professionnelles** et **non professionnelles**. Les premières touchent les travailleurs forestiers; les secondes les promeneurs, les vacanciers, les chercheurs de champignons, comme dans notre observation. Tous les âges sont concernés [7, 9, 11, 13].

Les réactions cutanées et muqueuses sont à la fois des irritations causées par les poils urticants libérés dans l'atmosphère en quantité proportionnelle au degré d'infestation des arbres et des réactions allergiques IgE-dépendantes. Les poils chitineux qui pénètrent dans la peau provoquent des lésions du derme par libération d'histamine (papules érythémateuses, lésions *strophulus-like*, excoriations, dermatite, etc.). Le grattage entraîne une surinfection. L'éruption est douloureuse, le prurit est intense et permanent. Ces symptômes sont aggravés par la chaleur, la sueur, le contact et le frottement avec les vêtements.

La protéine allergisante (thaumétopoïne) provoque des réactions allergiques locales et régionales sur les parties découvertes (peau, conjonctive oculaire), parfois au niveau de la

muqueuse nasale (rhinite) et trachéo-bronchique (toux, asthme). Des réactions systémiques allant jusqu'à l'anaphylaxie ont été décrites. Les poils des chenilles peuvent être recueillis et comptés dans l'atmosphère comme les grains de pollen ou les spores de moisissures [12].

De nombreuses études, en particulier les premières, ont été effectuées dans la région de Valladolid (Espagne), où il existe une importante infestation des pins par les chenilles processionnaires.

>>> 55 personnes, qui avaient présenté des symptômes respiratoires et/ou oculaires après avoir travaillé ou s'être promenées en forêt pendant les 24 heures précédentes, ont eu une exploration allergologique [13]. Les PT étaient positifs à un extrait de *T. pityocampa* 32 fois (58,2 %). Lorsqu'ils étaient positifs, les patients présentaient plus souvent que les autres des réactions cutanées généralisées (46,9 % *versus* 17,4 %), un œdème cutané (50 % *versus* 17,4 %), un temps de latence plus court entre l'exposition et le début des symptômes (36 *versus* 232 minutes) [13]. Les PT étaient plus fortement positifs chez les patients qui avaient eu des réactions anaphylactiques. Dans notre observation, la survenue rapide des symptômes chez un atopique plaide en faveur d'un mécanisme allergique.

>>> Les 30 cas d'urticaires professionnelles rapportées par Vega *et al.* [7] concernaient les professionnels de la forêt: 14 coupeurs et collecteurs de troncs, 8 fermiers et stockeurs de bois, 4 autres travailleurs forestiers (en particulier occupés à la récolte de la résine), 2 charpentiers, 1 jardinier et 1 entomologiste. Les symptômes étaient comparables à ceux du groupe précédent: en dehors de l'urticaire, les autres symptômes étaient l'angioœdème (60 %), les éruptions papulaires évoluant sur plusieurs jours (30 %) et l'anaphylaxie (40 %). Le sérum des patients fixait plusieurs protéines allergéniques de 15 kDa (kilodaltons) (70 %), 17 kDa (57 %) et 13 kDa (50 %) [7].

<sup>4</sup> La chronologie du cycle, variable, dépend de la latitude, de l'altitude et surtout de la température. La chenille processionnaire du pin est un excellent bio-indicateur du changement climatique.

<sup>5</sup> La transformation de la chrysalide en papillon a une durée variable allant de quelques mois à plusieurs années (INRA, Institut national de la recherche agronomique).

## REVUES GÉNÉRALES

### Allergologie

#### POINTS FORTS

- ➔ Les lésions cutanées provoquées par les chenilles processionnaires du pin sont dues à leurs poils urticants responsables d'une histamino-libération dans les zones où ils s'implantent (peau et muqueuses, en particulier oculaire) et également d'une irritation mécanique.
- ➔ Les symptômes dermatologiques sont un prurit intense et continu survenant rapidement après le contact avec les poils chitineux des chenilles, puis des lésions d'aspect divers survenant en moins de 12-24 heures (papules érythémateuses, lésions *strophulus-like*, excoriations, dermatite, etc.).
- ➔ Des réactions systémiques allant jusqu'à l'anaphylaxie sont possibles.
- ➔ Ces réactions affectent les professionnels qui travaillent dans la forêt (tronçonneurs et collecteurs de troncs, fermiers et stockeurs de bois, personnes qui récoltent la résine), ainsi que les promeneurs et vacanciers. Les symptômes surviennent plus rapidement dans les formes IgE-dépendantes que dans les formes non IgE-dépendantes.
- ➔ Le diagnostic est basé sur l'interrogatoire, qui précise les circonstances de survenue des symptômes et leurs particularités, aidé de la dermoscopie.
- ➔ Actuellement, on ne dispose pas d'allergène commercial pour effectuer les *prick tests* et les dosages d'IgE spécifiques, mais la caractérisation de l'allergène majeur (Tha p 2) et l'obtention d'un allergène de recombinaison sont de nature à faciliter le diagnostic dans un avenir proche.
- ➔ Le traitement des lésions cutanées consiste à laver la peau à l'eau chaude, à appliquer des solutions antiseptiques et à prescrire des anti-H1 de seconde génération par voie orale, des corticoïdes locaux, éventuellement des antibiotiques.
- ➔ En cas d'atteinte oculaire, après des lavages oculaires au sérum physiologique, il faut consulter rapidement un ophtalmologiste pour enlever les poils au biomicroscope.
- ➔ Il est difficile d'enrayer la propagation des chenilles processionnaires (échenillage, destruction des nids et des pontes, utilisation de prédateurs, capture des papillons mâles à l'aide de phéromones, etc.)
- ➔ En raison de l'ampleur de l'infestation, la lutte relève des pouvoirs publics, en particulier la lutte microbiologique par *Bacillus thuringiensis* (BT). À l'échelon individuel, il faut avoir recours à des professionnels pour l'enlèvement des nids.

>>> Dans une étude récente effectuée à Vérone [14], parmi 94 travailleurs forestiers exposés, 21 tronçonneurs et 2 laboureurs (25 %) ont développé des symptômes. Trois d'entre eux (3,5 %) ont présenté des symptômes oculaires et respiratoires comme notre patient. Si dans les études de Vega *et al.* [7, 13], les symptômes survenaient de préférence entre octobre et décembre, ils sont en fait présents pendant toute l'année.

L'allergie aux chenilles processionnaires semble plus grave chez les enfants que chez les adultes, en particulier pour les chenilles processionnaires du chêne (*Thaumetopoea processionea*)<sup>6</sup> voisines de celles du pin [15].

>>> Gottschling *et al.* [16] ont rapporté une épidémie d'allergie aux chenilles processionnaires du chêne dans un jardin d'enfants où se trouvaient trois chênes infestés. Parmi 24 enfants, 10 (42 %) ont présenté des symptômes de lépidoptérisme : dermatite (8/10), prurit (5/10), détresse respiratoire (5/10), altération de l'état général et/ou fièvre (4/10), conjonctivite (1/10). Malgré une consultation médicale dans 7 cas sur 10, le diagnostic ne fut pas effectué d'emblée. Une fois le diagnostic porté, 4 enfants sur 7 (55 %) ont dû recevoir un traitement (anti-H1 topiques et/ou systémiques, et/ou corticoïdes).

>>> Vega *et al.* [11] confirment la difficulté du diagnostic chez 5 enfants où la maladie fut reconnue après plusieurs épisodes d'éruptions maculopapuleuses ou bulleuses dans 3 cas. Le diagnostic fut porté devant la positivité des PT à un extrait total de *T. pityocampa*.

>>> Fuentes Aparicio *et al.* [17] confirment ces données et montrent, chez 15 enfants sur 16, la présence d'une IgE-réactivité à plusieurs protéines de

<sup>6</sup> Les chenilles ont de longs poils d'ornementation blancs et soyeux. À partir du troisième stade larvaire, de petites poches apparaissent, situées sur la face dorsale des segments abdominaux. En ouvrant ces poches, la chenille libère un très grand nombre de poils microscopiques (100 à 250 microns) en forme de harpons contenant des protéines urticantes [5, 6].

poids moléculaire compris entre 17,5 et 168 kDa.

>>> Inal *et al.* [18] ont rapporté le cas exceptionnel d'un nourrisson de 15 mois qui avait été placé à l'ombre d'un pin pour dormir. Il développa rapidement un angioœdème de la face et une détresse respiratoire sévère nécessitant une intubation. Le responsable était une chenille processionnaire qui était tombée sur sa langue ! Ce tableau asphyxique sévère n'était pas lié à une allergie IgE-dépendante mais à une action toxique directe. Placé en réanimation, l'enfant fut extubé au bout de 4 jours [18].

Pour mémoire, on peut rapprocher de ce dernier cas les lésions observées chez les animaux (chiens) ayant eu des contacts directs avec les chenilles processionnaires *via* le museau (truffe), la langue ou les pattes, etc. Kaszak *et al.* [19] les énumèrent : hyperthermie, dyspnée, détresse respiratoire, cyanose et œdème de la langue, angioœdème labial, nécrose de la langue. Costa *et al.* [20] insistent sur la fréquence des lésions oculaires chez le chien (kératites, conjonctivites, ulcères cornéens, chémosis, etc.) nécessitant un lavage oculaire et l'ablation des poils urticants par un vétérinaire spécialisé en ophtalmologie.

## Diagnostic

Le diagnostic repose sur :

- les circonstances de survenue (promenade ou travail dans une forêt infestée de nids de *T. pityocampa*);
- le début rapide du prurit, qui est ensuite intense et permanent;
- un temps de latence court entre l'exposition et le début des symptômes (1 à 12 heures), surtout pour les formes IgE-dépendantes;
- la nature des lésions cutanées qui peuvent cependant affecter plusieurs

types (papules érythémateuses, lésions *strophulus-like*, excoriations, dermatite, etc.);

– l'existence de symptômes associés surtout dans les formes IgE-dépendantes (conjonctivite, rhinite, toux, asthme, voire anaphylaxie).

Dans les études des auteurs espagnols, le diagnostic des formes IgE-dépendantes a été basé sur les PT vis-à-vis d'un extrait de *T. pityocampa* ou à la thaumétopoïne. En routine, il n'existe pas, à notre connaissance, d'extrait commercial ni de dosage d'IgE sériques spécifiques contre *T. pityocampa*<sup>7</sup>.

La caractérisation de l'allergène majeur de *T. pityocampa* ou Tha p 2 [21] et l'utilisation dans un but diagnostique de l'allergène de recombinaison r Tha p 2 [22] devraient faciliter le diagnostic de l'allergie aux chenilles de *T. pityocampa*. En effet, en 2015, Rodriguez-Mahillo *et al.* [22], utilisant une méthode ELISA, ont obtenu une sensibilité et une spécificité très élevées (respectivement 93,3 % et 100 %) chez les patients allergiques aux chenilles processionnaires du pin. L'allergène r Tha p 2 sera également utile pour réaliser des études épidémiologiques chez les individus exposés ou non [22].

Dans notre observation, pour laquelle nous ne disposons pas d'extrait total, le diagnostic a été clinique. L'interrogatoire et l'examen fournissent des données suffisantes. L'étude récente de Vega *et al.* [23] souligne l'utilité diagnostique de la dermoscopie (particularité des lésions et, surtout, visualisation des poils urticants)<sup>8</sup> [23, 24].

## Traitement

Le traitement des lésions cutanées consiste à :

- enlever les vêtements avec des gants;
- laver la peau à l'eau chaude;
- laver les vêtements à une température élevée;
- appliquer des solutions antiseptiques;
- prescrire des anti-H1 de seconde génération par voie générale, des corticoïdes locaux, éventuellement des antibiotiques.

En cas de lésions oculaires :

- lavages au sérum physiologique;
- consultation urgente d'un ophtalmologiste pour enlever les poils au biomicroscope ou chirurgicalement;
- traitement antibiotique, anti-inflammatoires, anti-H1.

## Prévention

### 1. Individuelle

Les travailleurs en zone infestée doivent se protéger par des vêtements adéquats. Pour les promeneurs, l'information est disponible (voir les divers sites internet listés dans la bibliographie). Il faut éviter l'exposition aux chenilles (**tableau I**).

### 2. Collective

Il faut limiter la propagation des chenilles processionnaires, ce qui est difficile. On dispose pour cela de divers moyens de lutte :

- échenillage ou enlèvement des nids avec un échenilloir (sécateur à long manche) qui nécessite l'intervention de professionnels munis des divers moyens de protection (combinaison, masque, gants, etc.);
- destruction des nids et des pontes qui seront incinérés;
- capture des papillons mâles à l'aide de phéromones (levure de bière) que libèrent les papillons femelles;
- utilisation de prédateurs (nids à mésanges);
- remplacement des pins par d'autres arbres ornementaux...

<sup>7</sup> Ce dosage n'est pas répertorié dans la liste des dosages possibles par la firme Thermo Fisher™.

<sup>8</sup> Le *scotch test* peut aussi permettre de recueillir des poils urticants.

# REVUES GÉNÉRALES

## Allergologie

- Ne pas se promener en forêt avec des chaussures légères ouvertes (mettre des chaussures de randonnée fermées).
- Ne pas écraser une procession de chenilles (libération des poils urticants).
- Éviter de marcher sur les chemins empruntés par une procession.
- Ne pas se reposer ou pique-niquer sous un pin infesté [18].
- Ne pas laisser jouer les enfants sous des arbres infestés.
- Ne pas laisser les enfants s'approcher des nids ou des processions.
- En forêt de pins, porter des vêtements couvrant le haut du corps.
- Empêcher les animaux de compagnie (chiens) de s'approcher des nids ou des processions (les tenir en laisse).
- Consulter un vétérinaire si vous pensez que votre chien est affecté.
- Demander l'intervention d'un spécialiste pour enlever les nids de vos arbres infestés.

**TABLEAU I :** Quelques recommandations (d'après [6] et [24] modifiées).

En fait, par leur ampleur, ces moyens relèvent des pouvoirs publics, en particulier la lutte microbiologique par *Bacillus thuringiensis* (BT) propagé par des hélicoptères ou des avions, mais le BT s'attaque à toutes les espèces de chenilles, processionnaires et autres [25].

### Conclusion

Alors que l'infestation des pins par *T. pityocampa* a gagné presque toute la France, les réactions indésirables aux chenilles processionnaires, non professionnelles ou professionnelles, restent une maladie mal connue. Le diagnostic est basé sur l'interrogatoire, qui précise les circonstances de survenue des symptômes et leurs particularités, et sur l'examen clinique aidé par la dermoscopie. L'isolement de Tha p 2 et l'obtention d'un allergène de recombinaison r Tha p 2 laissent augurer la mise à disposition d'un allergène commercial (pour la réalisation des PT) et d'un dosage d'IgE sériques spécifiques.

### Bibliographie

1. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Papillonite>.
2. DINEHART SM, ARCHER ME, WOLF JE *et al.* Caripito itch: dermatitis from contact with *Hylesia* moths. *J Am Acad Dermatol*, 1985;13(5 Pt 1):743-747.
3. MULVANEY JK, GATENBY PA, BROOKES JG. Lepidopterism: two cases of systemic

- reactions to the cocoon of a common moth, *Chelepteryx collesi*. *Med J Aust*, 1998;168:610-611.
4. Pine processionary moths (*Thaumetopoea pityocampa*). [https://fr.wikipedia.org/wiki/Processionnaire\\_du\\_pin](https://fr.wikipedia.org/wiki/Processionnaire_du_pin).
  5. Processionnaire du pin. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Processionnaire\\_du\\_pin](https://fr.wikipedia.org/wiki/Processionnaire_du_pin).
  6. Pine processionary moth - (*Thaumetopoea pityocampa*). Forestry Commission <http://www.forestry.gov.uk/pineprocessionary-moth>.
  7. VEGA J, VEGA JM, MONEO I *et al.* Occupational immunologic contact urticaria from pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa*): experience in 30 cases. *Contact Dermatitis*, 2004;50:60-64.
  8. FUENTES APARICIO V, DE BARRIO FERNÁNDEZ M, RUBIO SOTÉS M *et al.* Non-occupational allergy caused by the pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa*). *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2004;32:69-75.
  9. UTKAL J, BOOKEN N, PEITSCH WK *et al.* Caterpillar dermatitis. An increasing dermatologic problem in warmer regions of Germany. *Hautarzt*, 2009;60:48-50.
  10. *Thaumetopoea pityocampa*. [http://www7.inra.fr/urticlim/liens/la\\_processionnaire\\_en\\_detail](http://www7.inra.fr/urticlim/liens/la_processionnaire_en_detail) (PDF à télécharger).
  11. VEGA JM, VEGA J, VEGA ML *et al.* Skin reactions to pine processionary caterpillar. *Allergy*, 2003;58:87-88.
  12. WERNO J, LAMY M. Pollution atmosphérique d'origine animale: les poils urticants de la chenille processionnaire du pin (*Thaumetopoea pityocampa* Schiff.) (Insectes, Lépidoptères). *C R Acad Sci III*, 1990;310:325-331.
  13. VEGA JM, MONEO I, ARMENTIA A *et al.* Allergy to the pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa*). *Clin Exp Allergy*, 1999;29:1418-1423.
  14. OLIVIERI M, LAZZARINI GL, GOIO I *et al.* Occupational risk by the pine procession-

- ary moth *Thaumetopoea pityocampa* in the forestry workers of Verona. *G Ital Med Lav Ergon*, 2012;34 (3 Suppl): 420-422.
15. Chenilles processionnaires du chêne. <http://chenilles-processionnaires.fr/chenille-processionnaire-du-chene.htm>.
  16. GOTTSCHLING S, MEYER S, DILL-MUELLER D *et al.* Outbreak report of airborne caterpillar dermatitis in a kindergarten. *Dermatology*, 2007;215:5-9.
  17. FUENTES APARICIO V, ZAPATERO REMÓN L, MARTÍNEZ MOLERO MI *et al.* Allergy to processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa*) in children. *Allergy Immunopathol (Madr)*, 2006;34:59-63.
  18. INAL A, ALTINTAŞ DU, GÜVENMEZ HK *et al.* Life-threatening facial edema due to pine caterpillar mimicking an allergic event. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2006;34:171-173.
  19. KASZAK I, PLANELLAS M, DWORECKA-KASZAK B. Pine processionary caterpillar, *Thaumetopoea pityocampa* Denis and Schiffermüller, 1775 contact as a health risk for dogs. *Ann Parasitol*, 2015;61:159-163.
  20. COSTA D, ESTEBAN J, SANZ F *et al.* Ocular lesions produced by pine processionary caterpillar setae (*Thaumetopoea pityocampa*) in dogs: a descriptive study. *Vet Ophthalmol*, 2015. doi: 10.1111/vop.12333. [Epub ahead of print]
  21. BERARDI L, BATTISTI A, NEGRISOLO E. The allergenic protein Tha p 2 of processionary moths of the genus *Thaumetopoea* (*Thaumetopoeinae*, *Notodontidae*, *Lepidoptera*): Characterization and evolution. *Gene*, 2015;574:317-324.
  22. RODRÍGUEZ-MAHILLO AI, CARBALLEDASANGIAO N, VEGA JM *et al.* Diagnostic use of recombinant Tha p 2 in the allergy to *Thaumetopoea pityocampa*. *Allergy*, 2015;70:1332-1335.
  23. VEGA J, VEGA JM, GARCÍA-ORTIZ JC *et al.* Diagnostic utility of dermoscopy in cutaneous reactions to *Thaumetopoea pityocampa*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Sep 2. doi: 10.1111/jdv.13318. [Epub ahead of print]
  24. CHOUBANE H. Allergie à la chenille processionnaire du pin. 2e Congrès National de Médecine et de Chirurgie, Tebessa 2011. [fr.slideshare.net/.../allergie-a-la-chenille-processionnaire-du-pin-thaumetopoea](http://fr.slideshare.net/.../allergie-a-la-chenille-processionnaire-du-pin-thaumetopoea). Copie.
  25. *Thaumetopoea pityocampa*. <http://www.insectes-net.fr/processionnaire/process5.htm>.

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

# Sclérodermie systémique : a-t-on vraiment progressé ?

**RÉSUMÉ :** La sclérodermie systémique est une maladie orpheline sévère du groupe des connectivites. Elle est caractérisée par une vasculopathie initiale, une phase inflammatoire dysimmunitaire et une fibrose systémique touchant la peau et les organes internes.

Récemment, de nouveaux critères diagnostiques ont été établis permettant de progresser dans l'identification des formes précoces, accessibles à un traitement, avant que la fibrose irréversible ne soit établie.

Le syndrome de Raynaud est le symptôme initial et quasi constant de la maladie. Il est au centre des projets actuels visant à identifier des formes précoces. Le pronostic de cette affection est conditionné par l'atteinte cardio-pulmonaire.

L'évolution de la sclérodermie systémique est hétérogène et des travaux sur des biomarqueurs tentent d'identifier à l'avenir les patients à risque d'atteinte sévère. Si le pronostic des complications vasculaires a été nettement amélioré par les traitements spécifiques, aucun traitement n'a permis jusqu'à présent de guérir ou prévenir la fibrose.

De nouvelles stratégies d'immuno-intervention, dont les résultats préliminaires sont prometteurs, sont actuellement en cours d'évaluation dans des essais thérapeutiques.



→ J. AVOUAC

Université Paris Descartes, Service de Rhumatologie A et Inserm U1016, Hôpital Cochin, PARIS.

## Progression dans le diagnostic précoce de sclérodermie systémique

La sclérodermie systémique (ScS) est caractérisée par un processus de fibrose généralisé touchant la peau et les organes internes. Une fois établie, la fibrose est peu accessible à un traitement. Avant cette phase de fibrose irréversible, il existe un stade inflammatoire/dysimmunitaire transitoire qui pourrait être plus sensible à différentes thérapeutiques. Cette phase survient au début de la maladie et un diagnostic précoce apparaît donc majeur afin de pouvoir traiter les patients à ce stade. C'est une des raisons pour lesquelles de nouveaux critères de classification

ACR/EULAR ont été récemment établis, puis validés [1].

Ces critères viennent remplacer les critères ACR 1980 qui étaient jusque-là utilisés mais manquaient de sensibilité, notamment pour la détection des formes précoces de la maladie ainsi que pour les formes cutanées limitées. Plusieurs étapes se sont succédé pour leur élaboration : sélection d'items selon une méthode Delphi, test de ces items sur des cas cliniques et recours à l'opinion d'experts. Un patient remplit les critères de classification à partir de 9 points ou plus (**tableau I**). La présence d'un épaissement cutané des deux doigts des deux mains remontant au-dessus de la métacarpo-phalan-

Item	Sous-item(s)	Score
Sclérose des doigts des deux mains s'étendant au-delà des MCP (critère suffisant)	–	9
Sclérose des doigts (seul compte le score le plus élevé)	Doigts boudinés Sclérodactylie (au-delà des IPP mais ne dépassant pas les MCP)	2 4
Lésions des extrémités (seul compte le score le plus élevé)	Ulcération(s) digitale(s) pulpaire(s) Fissure(s) digitale(s) pulpaire(s)	2 3
Télangiectasies	–	2
Capillaroscopie unguéale anormale	–	2
Hypertension artérielle pulmonaire et/ou pneumopathie interstitielle (score maximal : 2)	Hypertension artérielle pulmonaire Maladie interstitielle pulmonaire	2 2
Syndrome de Raynaud	–	3
Présence d'auto-anticorps spécifiques (score maximal : 3)	Anti-centromère Anti-topoisomérase I Anti-ARN polymérase III	3

Ces critères sont utilisables pour tout patient potentiellement incluible dans une étude sur la sclérodémie systémique. Le critère n'est pas applicable chez les patients ayant des lésions de sclérose épargnant les doigts ou chez les patients qui ont une pathologie mimant la sclérodémie systémique susceptible d'expliquer les manifestations cliniques (ex : fibrose néphrogénique, morphee généralisée, fasciite à éosinophiles, sclérodème de Buschke, érythromélagie, porphyrie, lichen scléreux, réaction du greffon contre l'hôte, cheiroarthropathie diabétique).  
Le score total est déterminé en faisant la somme des scores maximaux obtenus dans chaque catégorie. Un patient avec un score  $\geq 9$  peut être considéré comme atteint d'une sclérodémie systémique définie.

**TABLEAU I :** Nouveaux critères de classification de la sclérodémie systémique ACR/EULAR.

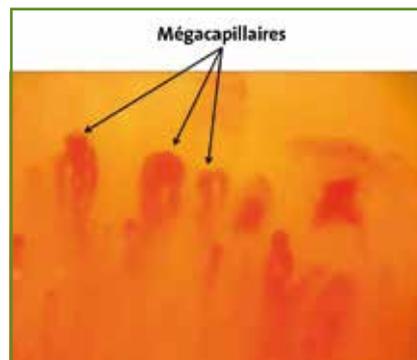
gienne (MCP) suffit pour classer un patient sclérodémique.

L'intérêt de ces nouveaux critères est d'inclure des éléments permettant un diagnostic plus précoce de la maladie : les doigts boudinés, qui précèdent l'évolution vers une sclérodactylie (2 points), le syndrome de Raynaud (3 points), la positivité d'anticorps spécifiques (anticorps anti-centromère, anti-topoisomérase I, anti-ARN polymérase III) (3 points) et les anomalies de la microcirculation digitale visualisées sur la capillaroscopie périunguéeale (2 points). Ainsi, un diagnostic de ScS peut être porté chez un patient ne présentant pas de fibrose cutanée.

La sensibilité et la spécificité de ces nouveaux critères évalués sur des populations tests sont de 91 % et 92 %

contre 75 % et 72 % pour les critères ACR 1980. Ces nouveaux critères de classification vont donc permettre d'inclure dans les travaux de recherche, et notamment dans des essais cliniques, un plus grand nombre de malades avec des formes plus homogènes et précoces permettant de tester de nouveaux traitements dans des formes cliniques où ces derniers auront plus de chances de donner des résultats positifs.

Le concept de ScS très précoce (VEDOSS, "Very early diagnosis of systemic sclerosis") s'est également récemment développé, avec un double objectif : faire le diagnostic de ScS avant l'apparition d'une fibrose irréversible et déterminer des facteurs pronostiques permettant d'identifier les patients à risque de développer une ScS définie.



**FIG. 1.**

Une méthode Delphi a été utilisée afin d'identifier des signes d'alerte devant faire suspecter une ScS très précoce et permettre d'adresser le patient vers un centre expert de cette pathologie : il s'agit du syndrome de Raynaud, des doigts boudinés et de la positivité des anticorps antinucléaires [2]. En cas de présence d'au moins un de ces signes, il convient d'effectuer une capillaroscopie périunguéeale à la recherche d'éléments évocateurs de ScS, en particulier les mégacapillaires (fig. 1), qui peuvent également être observés dans les connectivites mixtes et les dermatomyosites, et faire une recherche d'anticorps spécifiques de ScS (anticorps anti-centromère et anti-topoisomérase I).

Ces examens permettent la confirmation d'une ScS très précoce et il convient donc de surveiller ces patients qui peuvent évoluer vers une ScS définie. De futures études sont maintenant nécessaires afin d'identifier, au cours de ces stades précoces, des marqueurs pronostiques et d'évaluer s'il existe une fenêtre d'opportunité chez ces patients pour un traitement précoce permettant de prévenir la fibrose irréversible.

### Progression dans le pronostic de la sclérodémie systémique

Un des enjeux de la ScS est de définir des critères pronostiques permettant

## REVUES GÉNÉRALES

### Médecine interne

d'identifier des sous-groupes de patients à risque de progression de la maladie. Ces patients pourraient alors être suivis de manière plus rapprochée et bénéficier éventuellement de stratégies thérapeutiques innovantes.

La capillaroscopie périunguée est un examen simple et non invasif permettant une évaluation à la fois quantitative et qualitative de la microcirculation digitale. Cet examen est en première ligne pour l'exploration du syndrome de Raynaud d'allure secondaire. Cet outil est également utile pour étudier la physiopathologie de l'atteinte microvasculaire de la ScS [3] et pourrait aussi être un outil pronostique.

Une première étude a montré que le stade tardif à la capillaroscopie (**fig. 2**), caractérisé par une raréfaction capillaire majeure (< 4 capillaires par millimètre) et la présence de lésions de néoangiogenèse (capillaires dilatés et de répartition anarchique), était prédictif d'une nouvelle atteinte d'organe [4], en particulier d'une aggravation vasculaire périphérique et vasculaire pulmonaire [5]. Une autre étude récente a également identifié le nombre moyen de capillaires par millimètre comme étant pronostique de la survenue de nouveaux ulcères digitaux ischémiques à 6 mois. Enfin, un dernier travail a montré, au cours d'un

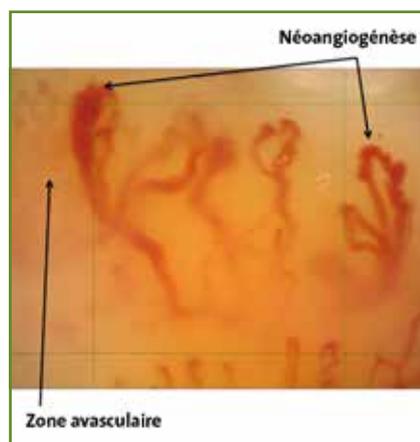


FIG. 2.

suivi prospectif de 3 ans, que l'évolution vers un stade tardif était associée à la survenue de nouveaux ulcères digitaux ischémiques, à une extension de la fibrose dermique, à la survenue et à l'aggravation d'une hypertension artérielle pulmonaire [6].

Le nombre et la taille des télangiectasies pourraient également être des éléments pronostiques. Un travail récent a, en effet, montré que la présence de télangiectasies profuses (plus de 10) ou pseudo-tumorales (plus de 5 mm de diamètre) des mains et/ou du visage était associée à un phénotype vasculaire plus sévère [7]. Les patients avec des télangiectasies profuses étaient plus à risque de développer des ulcères digitaux ischémiques, et les patients avec des télangiectasies pseudo-tumorales avaient un risque plus important d'avoir une hypertension artérielle pulmonaire. D'autres facteurs pronostiques péjoratifs ont été mis en évidence, tels que le sexe masculin, l'âge au diagnostic, la forme cutanée diffuse, l'atteinte cutanée et son évolution au cours du temps (évaluées par le score modifié de Rodnan), la positivité des anticorps anti-Scl70, une atteinte cardiaque, rénale, une HTAP (hypertension artérielle pulmonaire) ou une fibrose pulmonaire.

Une étude prospective, basée sur un suivi des patients inclus dans la base de données prospective EUSTAR, a confirmé une maladie plus sévère chez les hommes, avec en particulier un risque significativement plus élevé d'atteinte cardiovasculaire [8]. Une autre étude prospective, menée sur la base de données EUSTAR, a montré pour la première fois l'intérêt de l'atteinte articulaire inflammatoire comme facteur prédictif de la progression de la ScS [9]. Parmi les 9 165 patients inclus dans cette base de données, 1 301 avaient une maladie de moins de 2 ans et ont eu un suivi moyen de 4,5 ans.

En analyse multivariée, après ajustement sur la forme cutanée et le statut auto-

anticorps, la synovite et la ténosynovite fibreuse ont été identifiées comme des facteurs prédictifs indépendants de la progression cutanée, définie par une majoration du score de Rodnan modifié de 30 % et d'au moins 5 points. La synovite a également été identifiée comme facteur prédictif de progression cardiovasculaire, en analyse multivariée, aussi bien pour l'apparition de nouveaux UD (ulcères digitaux) ischémiques que pour le développement d'une dysfonction ventriculaire gauche. La ténosynovite fibreuse était prédictive en analyse multivariée de la survenue d'une crise rénale sclérodermique. Ces résultats, obtenus à travers la plus grande base de données mondiale, suggèrent l'utilisation de ces paramètres, facilement détectés par l'examen clinique, afin de stratifier le risque de progression de la ScS.

Récemment, un modèle pronostique simple intégrant cinq paramètres (l'âge, le sexe masculin, la protéinurie, une vitesse de sédimentation élevée et une capacité de diffusion du monoxyde de carbone – DLCO – abaissée) a été validé dans la cohorte européenne multicentrique EUSTAR pour prédire la survie à 5 ans des patients atteints de ScS, vus au diagnostic [10].

### Progression dans l'utilisation des traitements biologiques de la sclérodémie systémique

Il n'existe pas actuellement de traitement ayant démontré sa capacité à ralentir la progression de la fibrose dans les formes cutanées diffuses évaluées par la mesure du score cutané. Toutefois, la gravité des complications viscérales impliquant au premier plan des phénomènes vasculaires a nettement diminué depuis l'avènement des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans la crise rénale et l'apport majeur des autres vasodilatateurs tels que les prostacyclines et antagonistes de l'endothéline dans l'HTAP. Certaines manifestations de la

## POINTS FORTS

- ➔ De nouveaux critères de classification pour le diagnostic de sclérodémie systémique ont été élaborés avec pour objectif de mieux cibler les formes précoces de la maladie.
- ➔ La capillaroscopie périunguëale utilisée pour l'exploration d'un syndrome de Raynaud d'allure secondaire pourrait également être un examen à visée pronostique.
- ➔ La raréfaction du lit capillaire et le développement de lésions de néoangiogénèse à la capillaroscopie sont associés à la progression de la sclérodémie systémique.
- ➔ Des traitements biologiques ciblés sont à l'étude dans la sclérodémie systémique. Des résultats préliminaires sont encourageants sur l'extension de la fibrose dermique et sur la capacité vitale forcée liée à l'atteinte interstitielle pulmonaire.

maladie doivent être traitées de façon symptomatique, comme le syndrome de Raynaud par des inhibiteurs calciques et le reflux gastro-œsophagien par des inhibiteurs de la pompe à protons et des prokinétiques. Dans les formes diffuses évoluant depuis moins de 3 ans, il est recommandé de prescrire un immunosuppresseur [11].

Le système immunitaire joue en effet un rôle clé dans la physiopathologie de la ScS. Des données obtenues *in vitro* et sur des modèles précliniques de ScS ont montré que la modulation des lymphocytes B et de certaines cytokines (TNF $\alpha$ , IL6) permettait de diminuer la production de collagène par les fibroblastes dermiques et de faire régresser la fibrose dermique expérimentale [12]. Plusieurs études se sont donc intéressées à l'efficacité des thérapies ciblées au cours de la ScS.

Le rituximab (anticorps anti-CD20) a été évalué dans quatre études ouvertes et une étude randomisée de faible envergure. Les résultats sont prometteurs, avec une amélioration des scores cutanés et des signaux positifs concernant l'atteinte pulmonaire [13]. Récemment, le groupe européen EUSTAR a comparé un groupe

de patients avec forme cutanée diffuse (score de Rodnan  $\geq 16$ ) recevant du rituximab dans le cadre de soins courants et un groupe apparié inclus dans la base de données ne recevant pas ce traitement. Il a été mis en évidence une plus grande diminution du score de Rodnan dans le groupe rituximab avec une variation de  $-24,0 \pm 1,4$  versus  $-7,7 \pm 4,3$  dans le groupe contrôle à 6 mois.

Par ailleurs, chez les patients présentant une atteinte pulmonaire sévère (fibrose pulmonaire et capacité vitale forcée  $< 70\%$ ), on notait une stabilisation de la capacité vitale forcée dans le groupe rituximab et une aggravation dans le groupe contrôle. La tolérance était satisfaisante [13]. Ces résultats encourageants demandent donc à être confirmés dans une étude randomisée contre placebo.

Le groupe EUSTAR a rassemblé des observations pour montrer une tendance à l'amélioration articulaire de cas de polyarthrite réfractaires sous tocilizumab au cours de la ScS, sans toutefois de signaux favorables sur l'atteinte dermatologique ou pulmonaire, mais avec un recul assez faible [14]. Il a été noté une baisse du score articulaire DAS28 de  $1,8 \pm 1,5$  ( $2,8 \pm 0,6$  avant la dernière

perfusion faite à 6 mois versus  $4,6 \pm 1,0$  au départ;  $p = 0,02$ ), avec une baisse du score d'articulations douloureuses de 5 ( $4,2 \pm 4,3$  versus  $9,2 \pm 8,6$ ) et de celui d'articulations enflammées de 0,5 ( $3,0 \pm 4,4$  versus  $3,5 \pm 3$ ). Une bonne réponse EULAR était observée chez 3/5 patients. En revanche, ni le score de Rodnan ( $12 \pm 9,6$  versus  $13,7 \pm 7,8$ ;  $p = 0,6$ ), ni le score HAQ ( $1,2 \pm 0,4$  versus  $1,7 \pm 0,9$ ;  $p = 0,8$ ), ni les tests spirométriques n'étaient significativement influencés. Il n'y a pas eu de signaux de mauvaise tolérance.

Les résultats de l'étude randomisée contrôlée FASScINATE ont été présentés récemment [15]. Cette étude a évalué l'efficacité du tocilizumab dans l'atteinte cutanée chez des patients souffrant d'une forme diffuse précoce et évolutive de la maladie. Une tendance favorable mais non significative pour une réduction du score cutané de Rodnan modifié a été notée aux semaines 24 et 48. Des résultats encourageants ont été observés pour l'atteinte fonctionnelle pulmonaire. L'analyse des critères de jugement secondaire permettra d'obtenir des informations complémentaires importantes sur l'efficacité et la tolérance de ce traitement.

Des données précliniques préliminaires suggèrent également une efficacité de l'abatacept dans le traitement de la fibrose dermique [16]. Un essai de phase II est actuellement en cours afin d'évaluer l'efficacité de l'abatacept sur l'atteinte cutanée de la ScS dans une population de patients atteints d'une forme cutanée diffuse récente de la maladie.

## Conclusion

La ScS est une maladie très hétérogène et sa spécificité repose sur un processus généralisé de fibrose qui succède ou s'associe à des troubles vasculaires et immunitaires. L'histoire naturelle est

## REVUES GÉNÉRALES

### Médecine interne

en train d'être repensée afin de mieux définir la séquence pathogénique. Les acteurs, cibles et interventions possibles, avec notamment l'identification de biomarqueurs permettant de prédire l'évolution vers des atteintes d'organes significatives, sont également en cours d'étude. Le suivi reste actuellement centré sur les atteintes d'organe, avec des progrès déjà réalisés surtout dans le domaine vasculaire et d'autres attendus notamment avec de nombreuses études en cours sur des biothérapies. La difficulté réside dans la séquence d'intervention, qui dépend beaucoup de la durée de la maladie. Mais peut-être faudra-t-il dans le futur imaginer de cibler plusieurs aspects de la maladie (traitement antivasculaire et anti-immunitaire), à l'instar des traitements du cancer, pour aboutir à une réelle efficacité ?

#### Bibliographie

1. VAN DEN HOOGEN F, KHANNA D, FRANSEN J *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1747-1755.
2. AVOUAC J, FRANSEN J, WALKER UA *et al.* Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*, 2011;70:476-481.
3. AVOUAC J, VALLUCCI M, SMITH V *et al.* Correlations between angiogenic factors and capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*, 2013;15:R55.
4. SMITH V, RICCIERI V, PIZZORNI C *et al.* Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2013;40:2023-2028.
5. SMITH V, DECUMAN S, SULLI A *et al.* Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2012;71:1636-1639.
6. AVOUAC J, TONIOLO E, LEPRI G *et al.* Sensitivity to Change of Nailfold Videocapillaroscopy and Relationship with Disease Progression. *Arthritis & rheumatology*, 2015;67 (suppl 10).
7. HURABELLE C, AVOUAC J, LEPRI G *et al.* Skin Telangiectasia and the Identification of a Subset of Systemic Sclerosis Patients With Severe Vascular Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:1021-1027.
8. ELHAI M, AVOUAC J, WALKER UA *et al.* A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:163-169.
9. AVOUAC J, ULRICH A, HACHULLA E *et al.* Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:103-109.
10. FRANSEN J, POPA-DIACONU D, HESSELSTRAND R *et al.* Clinical prediction of 5-year survival in systemic sclerosis: validation of a simple prognostic model in EUSTAR centres. *Ann Rheum Dis*, 2011;70:1788-1792.
11. KOWAL-BIELECKA O, LANDEWE R, AVOUAC J *et al.* EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*, 2009;68:620-628.
12. DESALLAIS L, AVOUAC J, FRECHET M *et al.* Targeting IL-6 by both passive or active immunization in systemic sclerosis prevents bleomycin-induced skin fibrosis. *Arthritis Res Ther*, 2014;16:R157.
13. AVOUAC J, ALLANORE Y. Targeted immunotherapies in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2014;32:165-172.
14. ELHAI M, MEUNIER M, MATUCCI-CERINIC M *et al.* Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1217-1220.
15. KHANNA D, DENTON CP, JAHREIS A *et al.* Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2016;387:2630-2640.
16. PONSOYE M, FRANTZ C, RUZEHAJI N *et al.* Treatment with abatacept prevents experimental dermal fibrosis and induces regression of established inflammation-driven fibrosis. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:2142-2149.

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

#### Polyvalence du système FotoFinder bodystudio ATBM

La majorité des mélanomes malins se développent *de novo* sur une peau saine et non pas sur un *nævus* déjà existant. Pour cette raison, le système FotoFinder bodystudio ATBM combine la vidéodermoscopie et la cartographie du corps entier automatisée sur la base de l'expérience de milliers d'utilisateurs FotoFinder ([www.fotofinder.fr](http://www.fotofinder.fr)).

Il documente et analyse précisément toute la surface de la peau très rapidement, en images polarisées et non polarisées. La polarisation combinée à l'appareil photonumérique haute résolution permet de voir les structures microscopiques, y compris sur la photo clinique ! Le logiciel Bodyscan exclusif FotoFinder aide à détecter les nouvelles lésions et celles présentant une évolution. Important : chez FotoFinder, la cartographie du corps entier et la dermoscopie sont reliées intelligemment, ce qui permet de voir tout l'historique d'un *nævus* dans l'image corps entier. Gain de temps réel et aisance dans la pratique quotidienne.

Autres champs d'application de l'ATBM : documentation automatisée de traitements esthétiques du visage et du corps entier, documentation du psoriasis et évaluation du score PASI assistée par ordinateur, diagnostic par fluorescence et trichoscopie !

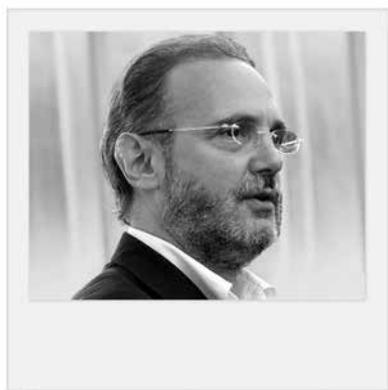
D'après un communiqué de presse de FotoFinder.  
J.N.

# Classification actuelle des démodécidoses

**RÉSUMÉ:** La démodécidose est l'ensemble des manifestations cliniques dermatologiques liées à la prolifération et à l'extension dermique de *Demodex*, ectoparasite commensal. La classification actuelle distingue les formes primaires et secondaires.

Les formes primaires sont représentées par le *pityriasis folliculorum*, la forme rosacée-like, la démodécidose *gravis* s'apparentant à la rosacée granulomateuse, la forme abcédée, la forme croûteuse, la forme touchant le cuir chevelu. Les démodécidoses oculaires se manifestent par des blépharites. Des formes auriculaires peuvent se rencontrer.

Les formes secondaires compliquent des dermatoses préexistantes, principalement chez le sujet immunodéprimé. L'apport de la dermoscopie et de la microscopie confocale a permis de faire progresser la certitude diagnostique.



→ PH. BERBIS  
Service de Dermatologie,  
Hopital Nord,  
CHU de MARSEILLE.

Descrit en 1840 par Henle, *Demodex* est le seul ectoparasite présent à l'état commensal sur la peau humaine. Il parasite les follicules pilo-sébacés, principalement au niveau de la sphère céphalique, ainsi que les glandes de Meibomius. *Demodex folliculorum* est habituellement localisé au sein de l'*infundibulum* folliculaire, *Demodex brevis* au sein des glandes sébacées et des glandes de Meibomius. Le portage cutané en *Demodex* s'intensifie au cours de la vie, atteignant près de 100 % des individus après 70 ans [1]. À la différence d'autres ectoparasites tels que *Sarcoptes scabiei*, *Demodex* n'entraîne aucune réaction inflammatoire ou immunitaire de la part de l'organisme en condition normale.

Dans certaines circonstances, *Demodex* peut devenir pathogène en proliférant et en pénétrant notamment au sein du derme, entraînant une réaction inflammatoire [2]. La démodécidose (ou démodécidose, ou encore démodécie) est l'ensemble des manifestations

cutanées pathologiques causées par les *Demodex*. Le rôle du statut immunitaire limitant la prolifération du *Demodex* est très probable, comme le suggèrent les observations de démodécidoses chez des patients infectés par le VIH ou chez l'enfant atteint de leucémie aiguë [3, 4].

La démodécidose est certainement une entité *sui generis*, mais elle peut être cliniquement confondue avec des dermatoses plus courantes, telles que la rosacée, la dermatite péri-orale. La différence est parfois d'autant plus complexe que *Demodex* peut parasiter ces dermatoses, en particulier sous l'effet de certains traitements. De ce fait, la démodécidose est très probablement largement sous-diagnostiquée encore aujourd'hui, avec comme conséquence la prescription de thérapeutiques inadaptées et inefficaces. Par ailleurs, les formes cliniques de la démodécidose, peu spécifiques dans leur ensemble, ont fait l'objet de nombreuses dénominations, aggravant la confusion nosologique et clinique [5]: *Demodex facialis*

## REVUES GÉNÉRALES

### Infectiologie

*dermatitis, granulomatous rosacea-like dermatitis, pityriasis folliculorum, pityriasis folliculitis, Demodex abscess, facial abscess-like conglomerates...*). Enfin, le rôle de *Demodex* dans la pathogénie de certaines dermatoses, notamment la rosacée, a été longtemps débattu sans qu'aucun argument franc ne puisse encore aujourd'hui être retenu.

Chen et Plewig [5] ont proposé en 2014 une classification en démodécidoses primaires et secondaires.

#### Démodécidoses primaires

Les critères de la démodécidose primaire sont les suivants :

- absence certaine de dermatose pré-existante (notamment rosacée, dermatite péri-orale, folliculite) ;
- densité accrue de *Demodex* au sein des lésions (> 5 par cm<sup>2</sup>) ;
- guérison uniquement sous traitement acaricide (voie locale ou systémique) ;
- résistance aux traitements tels que les cyclines et les macrolides.

La démodécidose primaire touche principalement la face, avec une prédilection pour les zones péri-orificielles (péri-orale, péri-orbitaire, péri-auriculaire). La distribution des lésions est asymétrique ; les lésions sont mal limitées, irrégulières. La dermatose est en règle générale peu symptomatique, notamment peu prurigineuse. Chen et Plewig [5] classent la démodécidose primaire en plusieurs formes cliniques : *pityriasis folliculorum*, démodécidose rosacée-like, démodécidose papulo-pustuleuse (rosacée granulomateuse-like, ou démodécidose *gravis*), démodécidose faciale à type d'abcès nodulo-kystiques, démodécidose faciale croûteuse, démodécidose oculaire, démodécidose auriculaire.

>>> **Le pityriasis folliculorum** (ou *Spinulate demodicosis*) touche principalement les femmes. Il se présente sous forme de squames folliculaires



**FIG. 1 :** Pityriasis folliculorum (coll. Pr Lacour, CHU de Nice).

finies, superficielles, discrètes, se développant sur un fond érythémateux discret, la peau prenant un aspect de papier de verre, ou givré (**fig. 1**). Les joues sont volontiers atteintes. La symptomatologie est peu importante, faite d'une légère sensation de brûlure. Cette forme s'observe volontiers chez des femmes utilisant régulièrement des fonds de teint et crèmes couvrantes.

>>> **La démodécidose rosacée-like** est plus fréquente. Elle se présente comme un érythème facial plus ou moins symétrique, sur le fond duquel se développent des lésions papulo-pustuleuses superficielles, l'ensemble évoquant à première vue une rosacée (**fig. 2**). Les éléments du diagnostic de démodécidose sont les suivants : pas d'antécédent de *flush* ni d'érythrothrose ancienne, absence de couperose, caractère plus superficiel des lésions papulo-pustuleuses que dans la rosacée, présence d'une desquamation folliculaire superficielle et de papulo-vésicules superficielles. L'aspect microscopique est celui d'un infiltrat inflammatoire



**FIG. 2 :** Démôdecidose à type de rosacée (coll. Pr Lacour, CHU de Nice).

mononucléé (avec quelques polynucléaires neutrophiles) péri-folliculaire et périvasculaire. Les *Demodex* sont nombreux au sein des *ostia* infundibulaires [6].

>>> **La démodécidose *gravis*** (ou forme rosacée granulomateuse-like, ou encore forme papulo-pustuleuse de Chen et Plewig) est une variante accentuée de la forme à type de rosacée, avec des lésions papulo-pustuleuses plus profondes, plus enchâssées (**fig. 3**), plus chroniques, douloureuses [7]. La topographie est volontiers péri-orificielle (péri-orale, péri-orbitaire, péri-auriculaire). L'aspect clinique n'est donc pas spécifique. Si la composante pustuleuse est discrète, le diagnostic peut se poser avec les dermatoses papulo-nodulaires du visage (sarcoïdose, lupus tuberculeux, histiocytoses) ou folliculaires, telles que les folliculites à staphylocoque, les folliculites à *Pityrosporum*, la folliculite à éosinophiles (particulièrement au cours de l'infection par le VIH) [4].

L'analyse microscopique de la biopsie prend ici toute sa valeur : la démodécidose granulomateuse est caractérisée par un infiltrat dermique granulomateux dense, polymorphe (lymphocytes,



**FIG. 3 :** Démôdecidose *gravis* chez un immunodéprimé (coll. Pr Berbis, CHU de Marseille).

neutrophiles, histiocytes, cellules géantes), péri-folliculaire, comportant parfois des zones de nécrose centrale. La présence de *Demodex* au sein du derme, intact ou sous forme de débris au sein de l'infiltrat, prend toute sa valeur diagnostique, notamment pour différencier la démodécidose de la rosacée. L'ectoparasite apparaît le plus souvent sous forme de débris au sein de l'infiltrat inflammatoire granulomateux, parfois au sein de cellules géantes [6]. Il existe en outre une hyperkératose folliculaire avec présence ostiale de nombreux *Demodex*. La biopsie de surface, selon des méthodes standardisées, montre une densité en *Demodex* supérieure à 5/cm<sup>2</sup>. Le mécanisme pathogène est encore mal connu (blocage de l'*infundibulum* du follicule pilo-sébacé par le *Demodex*, réaction immunogène et inflammatoire liée à la présence ectopique de *Demodex* dans le derme).

>>> **La démodécidose nodulo-kystique** (*Demodex abscess*) est une forme rare, ici encore méconnue. Elle est la conséquence d'une réaction inflammatoire très intense, faite d'un infiltrat polymorphe dense, folliculaire et péri-folliculaire, des éléments suppuratifs se surajoutant pour donner l'aspect abcédé. La densité en *Demodex* est très forte dans ces lésions.

>>> **La démodécidose du cuir chevelu** (*Demodicosis capitis*) touche principalement les zones alopeciques des hommes âgés [5]. García-Vargas *et al.* [8] ont rapporté une observation mimant un favus chez un enfant.

>>> **La démodécidose croûteuse**, rare, se présente sous forme de croûtes jaunâtres, vaguement évocatrices d'impétigo par leur couleur, mais sèches et chroniques. La région nasale et paranasale est particulièrement touchée. Cette forme de démodécidose a été rapportée au cours de l'infection par le VIH, mais aussi chez l'enfant immunocompétent [9].

## POINTS FORTS

- ➔ Il s'agit d'une dermatose méconnue et sous-diagnostiquée, due à *Demodex (folliculorum et brevis)*.
- ➔ La classification actuelle distingue démodécidose primaire et secondaire.
- ➔ La démodécidose primaire comprend plusieurs formes cliniques.
- ➔ Il existe des formes plus sévères chez l'immunodéprimé.
- ➔ Le diagnostic différentiel avec la rosacée ou la dermatite péri-orale est parfois difficile.
- ➔ L'analyse dermoscopique et en microscopie confocale présente un intérêt pour le diagnostic.

>>> **La démodécidose oculaire** se présente le plus souvent sous forme de blépharite chronique (*fig. 4*), de chalazions récidivants, la kératoconjon-



**FIG. 4 :** Démodécidose palpébrale (coll. Pr Lacour, CHU de Nice).



**FIG. 5 :** Démodécidose péri-auriculaire et auriculaire (coll. Pr Lacour, CHU de Nice).

ctivité étant plus rare [5], accentuant la difficulté du diagnostic avec une rosacée. Récemment, la démodécidose a été identifiée comme un facteur de risque de chalazions récurrents [10].

>>> **La démodécidose auriculaire** touche le conduit auditif externe (*fig. 5*) [5].

## Démodécidoses secondaires

Elles s'observent principalement dans des contextes d'immunosuppression locale, iatrogènes principalement (dermocorticoïdes, inhibiteurs de la calcineurine), ou systémique (infection par le VIH, leucoses, traitements immunosuppresseurs) [5]. Les dermatoses qui peuvent être sous-jacentes sont variées (dermatite péri-orale, rosacée, dermatite séborrhéique). Il peut plus rarement s'agir de lésions tumorales [5].

Le diagnostic de démodécidose a bénéficié récemment du développement des techniques d'analyse de la peau, comme la dermoscopie et la microscopie confocale. Segal *et al.* [11] rapportent leur expérience de la dermoscopie dans une série de 72 cas de démodécidose. L'aspect caractéristique est celui d'un fil gélatineux blanchâtre, de 1 à 3 mm de long (signe spécifique révélant la

## REVUES GÉNÉRALES

### Infectiologie



**Fig. 6 :** Aspect en dermoscopie (coll. Pr Lacour, CHU de Nice).

présence du parasite dans l'ostium folliculaire) (**fig. 6**). Cette analyse est particulièrement intéressante dans la forme superficielle à type de pityriasis folliculorum. Le second signe, moins spécifique, est la présence d'orifices folliculaires dilatés qui contiennent des bouchons grisâtres, amorphes, entourés d'un halo érythémateux.

La microscopie confocale a fait l'objet de publications récentes en France de la part de l'équipe de Nice [12]. Cette technique non invasive a aussi été étudiée dans la mise en évidence de *Demodex* dans les formes ophtalmologiques [13]. Les parasites apparaissent sous la forme de structures lumineuses arrondies avec un aspect de cônes. La microscopie confocale permet de quan-

tifier les *Demodex* par plages (5 × 5 ou 8 × 8 mm). La sensibilité diagnostique est excellente, significativement supérieure à la biopsie cutanée de surface [14].

Au total, la démodécidose est une affection encore mal connue, souvent sous-diagnostiquée et confondue notamment avec la rosacée. Une classification récente est venue apporter de l'ordre à une profusion de formes cliniques hétérogènes. L'apport de la dermoscopie a permis une avancée significative dans le diagnostic.

#### Bibliographie

1. ROTH AM. Demodex folliculorum in hair follicles of eyelid skin. *Ann Ophthalmol*, 1979;11:37-40.
2. BAIMA B, STICHERLING M. Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venereol*, 2002;82:3-6.
3. BRUTTI CS, ARTUS G, LUZZATTO L *et al*. Crusted rosacea-like demodicidosis in an HIV-positive female. *J Am Acad Dermatol*, 2011;65:e131-132.
4. JANSEN T, KASTNER U, KREUTER A *et al*. Rosacea-like demodicidosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Br J Dermatol*, 2001;144:139-142.
5. CHEN W, PLEWIG G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol*, 2014;170:1219-1225.
6. HSU CK, HSU MM, LEE JY. Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol*, 2009;60:453-462.
7. LEE JY, HSU CK. Granulomatous rosacea-like demodicidosis. *Dermatol Online J*, 2007;13:9.
8. GARCÍA-VARGAS A, MAYORGA-RODRÍGUEZ JA, SANDOVAL-TRESS C. Scalp demodicidosis mimicking favus in a 6-year-old boy. *J Am Acad Dermatol*, 2007;57(2 Suppl):S19-21.
9. GUERRERO-GONZÁLEZ GA, HERZ-RUELAS ME, GÓMEZ-FLORES M *et al*. Crusted demodicosis in an immunocompetent pediatric patient. *Case Rep Dermatol Med*, 2014;2014:458046.
10. YAM JC, TANG BS, CHAN TM *et al*. Ocular demodicosis as a risk factor of adult recurrent chalazion. *Eur J Ophthalmol*, 2014;24:159-163.
11. SEGAL R, MIMOUNI D, FEUERMAN H *et al*. Dermoscopy as a diagnostic tool in demodicosis. *Int J Dermatol*, 2010;49:1018-1023.
12. HARMELIN Y, DELAUNAY P, ERFAN N *et al*. Interest of confocal laser scanning microscopy for the diagnosis and treatment monitoring of demodicosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:255-257.
13. RANDON M, LIANG H, EL HAMDAGUI M *et al*. In vivo confocal microscopy as a novel and reliable tool for the diagnosis of Demodex eyelid infestation. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:336-341.
14. TURGUT ERDEMİR A, GUREL MS, KOKU AKSU AE *et al*. Reflectance confocal microscopy vs. standardized skin surface biopsy for measuring the density of Demodex mites. *Skin Res Technol*, 2014;20:435-439.

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

# Microscopie confocale et maladie de Paget

**RÉSUMÉ :** La maladie de Paget correspond à un rare adénocarcinome intra-épidermique impliquant le mamelon ou la peau extra-mammaire et en particulier la peau ano-génitale. Elle se présente en général sous forme d'une plaque prurigineuse érythémateuse et desquamative qui peut être difficile à différencier d'autres affections inflammatoires et tumorales. Un mauvais diagnostic peut entraîner un retard dans le traitement approprié et un pronostic défavorable.

La microscopie confocale par réflectance (MCR) peut aider le clinicien à poser le diagnostic de manière non invasive en montrant les cellules de Paget dans l'épiderme, typiques de cette néoplasie.

De plus, la MCR peut être utilisée pour effectuer le repérage pré-chirurgical de cette maladie qui présente souvent une extension multifocale de difficile identification clinique.

Dans le cas où une exérèse chirurgicale avec contrôle histologique ne peut pas être réalisée, la MCR peut aussi aider le suivi de la réponse aux traitements non chirurgicaux.



→ E. CINOTTI, B. LABELLE,  
F. CAMBAZARD,  
J.-L. PERROT.  
Service de Dermatologie,  
CHU de SAINT-ÉTIENNE.

## Aspect clinique de la maladie de Paget

La maladie de Paget correspond à un rare adénocarcinome intra-épidermique impliquant le mamelon (maladie de Paget mammaire) ou la peau extra-mammaire, en particulier la peau ano-génitale (maladie de Paget extra-mammaire) [1]. Elle se présente en général sous forme d'une plaque prurigineuse érythémateuse et desquamative (**fig. 1**) ou croûteuse [1]. L'évolution peut se faire vers l'ulcération. Cliniquement, elle peut simuler une dermatite de contact, une adénomatosose érosive du mamelon, une infection, un psoriasis, un carcinome épidermoïde ou basocellulaire, une infection fongique ou un lichen scléreux [2]. Un mauvais diagnostic peut entraîner un retard dans le traitement approprié et un pronostic défavorable. En effet, la maladie de Paget mammaire est associée, dans la quasi-totalité des cas, à un carcinome sous-jacent, tandis que la maladie de Paget extra-mammaire est



**FIG. 1 :** Aspect clinique d'une maladie de Paget de la région génitale.

moins fréquemment associée à un cancer viscéral, mais a un potentiel malin propre et peut évoluer en donnant des métastases.

## Aspect histologique de la maladie de Paget

L'examen histologique se caractérise par la prolifération intra-épidermique de cellules épithéliales non apparen-

## REVUES GÉNÉRALES

### Explorations

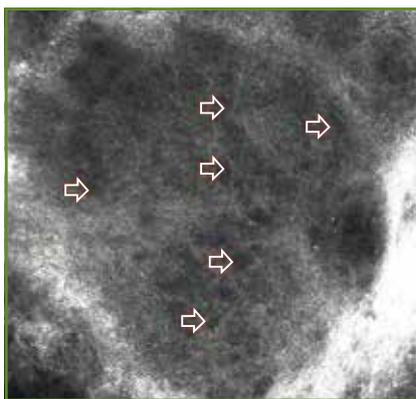
tées aux kératinocytes épidermiques. Ce sont de multiples cellules arrondies de grande taille en migration dans la partie suprabasale de l'épiderme (cellules de Paget). Ces cellules sont dotées d'un cytoplasme pâle abondant PAS<sup>+</sup> et d'un noyau très volumineux anisocaryotique. Elles peuvent être isolées ou se rassembler en petits amas. L'immunomarquage de la cytokératine 7 est très positif dans les cellules pagétoïdes. Les extensions vers le derme et les annexes sont rares et plus fréquentes dans la maladie de Paget extra-mammaire.

#### Aspect en microscopie confocale par réflectance de la maladie de Paget

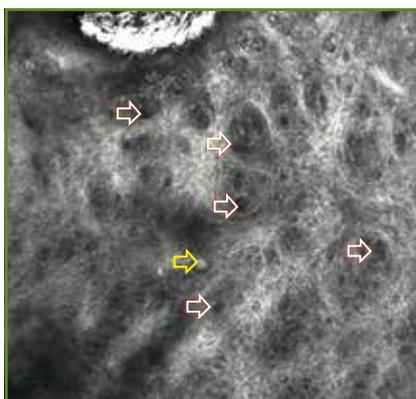
La microscopie confocale par réflectance (MCR) est particulièrement adaptée au diagnostic de maladie de Paget compte tenu du caractère non invasif de cette technique et de la topographie de la maladie de Paget qui concerne le plus souvent des zones sensibles.

La maladie de Paget est caractérisée en MCR comme en histologie par la présence de cellules de Paget: grosses cellules arrondies, généralement 1,5 à 2 fois plus grandes que les kératinocytes voisins, dans l'épiderme [1] (**fig. 2 à 4**). En MCR, les cellules de Paget peuvent se présenter soit comme des "cavités" arrondies et hyporeflétantes (sombres) intra-épidermiques, soit comme une structure en "cible" avec une zone centrale ronde hyperreflétante entourée d'un halo sombre [1, 3]. En revanche, en cas de maladie de Paget pigmentée, les cellules de Paget sont hyperreflétantes [4].

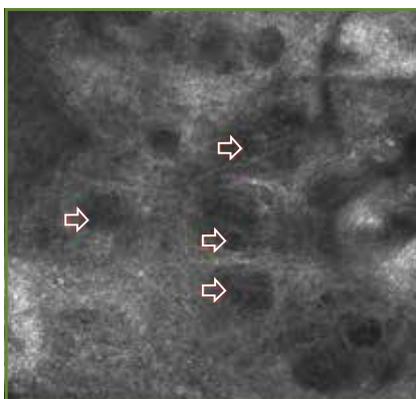
Les cellules de Paget peuvent être isolées ou apparaître sous forme d'amas de cellules de taille variable. Parfois, les nids sont nombreux et remplacent presque complètement l'architecture normale de l'épiderme; cet aspect est le plus souvent trouvé dans les cas de maladie de Paget associés à un adénocarcinome invasif



**FIG. 2:** L'examen en microscopie confocale montre des cavités sombres et arrondies (flèches blanches) dans l'épiderme, correspondant à des cellules de Paget.



**FIG. 3:** L'examen en microscopie confocale montre des cavités sombres et arrondies (flèches blanches) et des structures en "cible" avec une zone centrale ronde hyperreflétante entourée par un halo sombre (flèche jaune) dans l'épiderme, correspondant toutes les deux à des cellules de Paget.



**FIG. 4:** L'examen en microscopie confocale montre des cavités sombres et arrondies (flèches blanches) dans l'épiderme, correspondant à des cellules de Paget.

sous-jacent [3]. Il est possible d'observer un infiltrat inflammatoire caractérisé par des petites cellules hyperreflétantes (correspondant aux globules blancs) ou de cellules dendritiques hyperreflétantes de taille moyenne (correspondant aux cellules de Langerhans activées) mêlées aux cellules de Paget.

#### Microscopie confocale par réflectance pour aider la prise en charge thérapeutique de la maladie de Paget

La maladie de Paget nécessite un traitement chirurgical et doit inclure le traitement d'un éventuel cancer sous-jacent. Elle représente un défi thérapeutique pour les chirurgiens parce qu'elle est le plus souvent située dans des zones esthétiques et fonctionnelles et qu'elle est de grande taille à cause du diagnostic tardif. De plus, la détermination de ses marges est rendue difficile par l'extension souvent multifocale de cette néoplasie avec des cellules à distance de la lésion cliniquement visible. Par conséquent, il est généralement recommandé d'exciser la tumeur avec de larges marges chirurgicales de 2-3 cm. La chirurgie micrographique de Mohs est la technique de référence pour délimiter avec précision les marges chirurgicales. Cependant, elle est utilisée par un petit nombre d'équipes en raison de son coût et de l'exigence d'une longue courbe d'apprentissage. En outre, elle est toujours associée à de possibles récurrences de la maladie.

Compte tenu du caractère non invasif de la MCR, cette technique peut être particulièrement intéressante dans le repérage préopératoire des marges chirurgicales [5]. Notre groupe a également mis en place une technique qui couple la technique d'exérèse par étapes dite "de spaghetti" avec la MCR [6] pour le repérage des marges chirurgicales de la maladie de Paget [6, 7]. Les marges préchirurgicales sont identi-

fiées au moyen de la MCR par caméra manuelle VivaScope 3000® (Caliber Inc, Rochester, New York, Etats-Unis, distribué en France par Mavig, Munich, Allemagne), une bande de peau de 2 mm de largeur (le “spaghetti”) est ensuite enlevée à l’aide d’un bistouri bilame le long des marges identifiées par MCR puis envoyée au laboratoire d’analyse histologique. Dans le cas où le “spaghetti” ne montre pas d’invasion tumorale, l’exérèse chirurgicale est effectuée; dans le cas contraire, un autre repérage en MCR est effectué et un autre “spaghetti” est enlevé jusqu’à obtention des marges saines. Cette technique a été initialement mise au point par notre groupe pour l’identification des marges chirurgicales du lentigo malin, mélanome avec extension superficielle multifocale similaire à la maladie de Paget.

Au-delà de la détermination des marges préopératoires, la MCR peut aussi aider à identifier les récidives post-traitement chirurgical. Dans les cas où la chirurgie est contre-indiquée, il est possible d’utiliser la radiothérapie, la photothérapie dynamique et l’application locale de crème à base d’imiquimod. De même, la MCR peut aider le suivi de la réponse à ces traitements de manière non invasive.

### Bibliographie

1. CINOTTI E, PERROT JL, LABELLE B *et al.* The contribution of reflectance confocal microscopy in the diagnosis of Paget’s dis-

## POINTS FORTS

- ➔ La maladie de Paget correspond à un rare adénocarcinome intra-épidermique impliquant le mamelon ou la peau extra-mammaire.
- ➔ Le diagnostic clinique peut être difficile, conduisant à un retard dans le traitement approprié et à un pronostic défavorable.
- ➔ La microscopie confocale par réflectance (MCR) peut aider le clinicien à poser le diagnostic de maladie de Paget.
- ➔ La MCR montre les cellules de Paget dans l’épiderme : grosses cellules arrondies hyporeflétantes (sombres) ou avec structure en “cible” (zone centrale ronde hyperreflétante entourée d’un halo sombre).
- ➔ La MCR peut également aider le repérage préchirurgical de la maladie de Paget.

ease of the breast. *Ann Dermatol Vénéreol*, 2013;140:829-832.

2. SUPPA M, MARNEFFE A, MIYAMOTO M *et al.* Contribution of reflectance confocal microscopy in the diagnosis of extramammary Paget’s disease. *Ann Dermatol Vénéreol*, 2015;142:70-73.

3. GUIERA P, SCOLYER RA, GILL M *et al.* Reflectance confocal microscopy for diagnosis of mammary and extramammary Paget’s disease. *J Eur Acad Dermatol Vénéreol*, 2013;27:e24-29.

4. LONGO C, FANTINI F, CESINARO AM *et al.* Pigmented mammary Paget disease: dermoscopic, in vivo reflectance-mode confocal microscopic, and immunohistochemical study of a case. *Arch Dermatol*, 2007;143:752-754.

5. PAN ZY, LIANG J, ZHANG QA *et al.* In vivo reflectance confocal microscopy of extramammary Paget disease: diagnostic evaluation and surgical management. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:e47-53.

6. CHAMPIN J, PERROT JL, CINOTTI E *et al.* In Vivo Reflectance Confocal Microscopy to Optimize the Spaghetti Technique for Defining Surgical Margins of Lentigo Maligna. *Dermatol Surg*, 2014;40:247-256.

7. TERRIER JE, TIFFET O, RAYNAUD N *et al.* In Vivo Reflectance Confocal Microscopy Combined With the ‘Spaghetti’ Technique: A New Procedure for Defining Surgical Margins of Genital Paget Disease. *Dermatol Surg*, 2015;41:862-864.

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

## REVUES GÉNÉRALES

### Pathologies tumorales

# Tumeur de Merkel

**RÉSUMÉ :** Les carcinomes de Merkel sont des tumeurs cutanées neuroendocrines relativement rares, généralement agressives et associées à un mauvais pronostic. Le polyomavirus MCPV est impliqué dans leur pathogénie avec une incidence qui augmente ces dernières années. La présentation clinique habituelle est celle d'une papule/nodule cutané, indolore, érythémateuse ou violine, assez rapidement évolutive, en région photo-exposée.

L'immunodépression et l'exposition solaire sont des facteurs de risque importants. L'étude immunohistochimique de la tumeur permet de porter le diagnostic de certitude avec une double expression de marqueurs épithéliaux (cytokératine 20) et neuroendocrines.

La prise en charge initiale requiert l'exérèse de la lésion – avec des marges de 1 à 2 cm selon les possibilités chirurgicales – associée à une radiothérapie adjuvante sur le lit tumoral. La technique du ganglion sentinelle devra être proposée.

Chaque fois que c'est possible, l'inclusion dans des protocoles sera proposée, permettant ainsi de faire bénéficier les patients de thérapeutiques innovantes telles que les anticorps anti-PD1.



→ B. BAROUDJIAN, C. PAGÈS,  
C. LEBBÉ

Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les cellules de Merkel telles qu'elles sont définies actuellement ont été décrites pour la première fois en 1875 par Friedrich Sigmund qui les avait alors nommées "Tastzellen". Ces cellules situées à la partie basale de l'épiderme ont une fonction neurosensorielle en jouant le rôle de mécanorécepteurs. Elles entretiennent des connexions avec les terminaisons nerveuses cutanées de type A-bêta, formant ainsi le complexe neurite-cellules de Merkel. Ce complexe constitue le mécanorécepteur à adaptation lente de type 1, ce qui signifie qu'il peut encoder une stimulation mécanique en influx nerveux pendant toute la durée de la déformation sur une zone limitée.

Les cellules de Merkel sont particulièrement riches en neuropeptides et médiateurs de toutes sortes (enképhaline, chromogranine, sérotonine, substance P, somatostatine, VIP...) stockés dans des granules neurosécrétoires et relargables sous l'effet d'une stimulation. Les cellules

de Merkel sont non seulement capables de communiquer avec les neurones mais également avec de nombreux autres types cellulaires, ce qui leur vaut l'attribution du titre de "cellule neuroendocrine".

Les carcinomes de Merkel sont des tumeurs cutanées neuroendocrines relativement rares, généralement agressives et associées à un mauvais pronostic. Leur incidence est approximativement estimée à 0,3-0,6/100 000 aux États-Unis, avec une tendance à l'augmentation ces dernières décennies.

En 1972, Toker décrivait pour la première fois des "trabecular carcinoma of the skin". Ce n'est que 6 ans plus tard que Tang et Toker ont attribué l'origine de ces carcinomes trabéculaires aux cellules de Merkel, ce qui a conduit à la nomenclature actuelle de carcinome de Merkel (CM).

La présentation clinique habituelle est celle d'une papule/nodule cutané, indolore, érythémateuse ou violine,

assez rapidement évolutive, en région photo-exposée. Ces lésions peuvent parfois être confondues avec des carcinomes basocellulaires, des mélanomes achromiques ou d'autres tumeurs cutanées. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés : l'immunodépression constitue un facteur de risque majeur de développer un carcinome de Merkel avec un risque relatif multiplié par 5 chez le transplanté d'organe et 11 chez les personnes séropositives pour le VIH. Des données récentes suggèrent qu'une forte infiltration tumorale par des lymphocytes T serait associée à une meilleure survie [1, 2].

L'exposition solaire est également un facteur de risque majeur, comme en témoigne une incidence plus élevée dans des régions du monde où l'exposition solaire est plus importante. De plus, de nombreux CM surviennent en zone photo-exposée. Les sites les plus fréquemment atteints sont la tête et le cou (53 %) ainsi que les extrémités (34-35 %), alors que le tronc et les muqueuses buccale et génitale sont atteints dans moins de 10 % des cas.

Le CM est plus fréquent chez les hommes (61,5 %) et chez les patients âgés avec un âge médian au diagnostic de 76 ans et 71,6 % des patients âgés de plus de 70 ans [3, 4]. Il s'agit d'un cancer agressif, avec une survie globale des patients à 10 ans estimée à 57,3 % aux États-Unis et 47 % en Europe [4].

Il existe des arguments pour penser que le polyomavirus MCPγV découvert en 2008 par Feng *et al.* est impliqué dans le développement de cette tumeur. Les mécanismes ne sont pas complètement élucidés, mais il s'agirait d'un processus en plusieurs étapes, avec d'abord l'intégration du virus dans le génome humain suivie d'une mutation dans la région de l'antigène grand T qui rendrait impossible la réplication virale mais maintiendrait la capacité de liaison à la protéine du rétinoblastome.

Les patients atteints de CM ont des titres d'anticorps anti-MCPγV plus élevés qu'en population générale. Cependant, la présence d'une infection par le MCPγV ne semble pas indispensable au développement de la tumeur. En effet, plusieurs études ont montré, par des approches moléculaires en Europe et aux États-Unis, que 69 à 85 % des tumeurs contiennent le MCPγV alors que seulement 24 % des tumeurs en Australie contiennent des séquences du virus.

Ces données ont conduit certains auteurs à définir deux formes de la maladie : une forme associée au MCPγV, qui serait moins agressive, et une forme plus agressive caractérisée par une faible charge virale MCPγV et un titre d'anticorps anti-MCPγV faible similaire à celui de la population générale.

Le virus MCPγV appartient à la famille des polyomavirus humains et serait ubiquitaire chez l'adulte. L'infection aurait probablement lieu dans l'enfance avec un mode de transmission inconnu. Elle serait asymptomatique et persistante, comme en témoigne la persistance d'anticorps plusieurs décennies après l'infection.

### Diagnostic et histologie

Toutes les caractéristiques précédemment décrites doivent faire suspecter le diagnostic et inciter à réaliser une biopsie. Parfois, le nodule peut être à peine visible et seulement palpable. Il arrive aussi qu'il soit associé d'emblée à des métastases en transit. Rarement, la maladie sera diagnostiquée au stade métastatique.

Le diagnostic de certitude est établi par l'étude histologique et immunohistochimique d'une biopsie tumorale. À l'histologie, le pathologiste observe une prolifération tumorale dermique uniforme faite de petites cellules rondes indifférenciées basophiles avec un gros

noyau et un cytoplasme peu abondant. En fonction de l'aspect morphologique, trois types histologiques de CM sont décrits : trabéculaire, à petites cellules et intermédiaire. L'index mitotique est généralement élevé.

L'étude immunohistochimique de la tumeur est indispensable pour porter un diagnostic de certitude. En effet, les CM sont caractérisés par la double expression de marqueurs épithéliaux (cytokératine 20, marquage paranucléaire en dots dans plus de 90 % des CM) et neuroendocrines (*Neuron specific enolase* [NSE], chromogranine, synaptophysine). La NSE est très sensible mais également exprimée par d'autres tumeurs neuroendocrines. La chromogranine est le marqueur le plus souvent utilisé avec un marquage cytoplasmique diffus. Le diagnostic différentiel de carcinome pulmonaire à petites cellules est en règle générale écarté par la négativité du TTF1 et de la CK7. La tumeur n'exprime le plus souvent pas la PS100 ni HMB45 (écartant ainsi le diagnostic de mélanome).

En pratique clinique, les caractéristiques histologiques de la tumeur associées à une étude immunohistochimique (positivité de CK20 et négativité de TTF1) suffisent à poser le diagnostic.

### Pronostic

Le sexe masculin, la localisation tête et cou ou tronc, la taille de la tumeur primitive ainsi que l'immunodépression sont associés à un plus mauvais pronostic. Il n'y a actuellement pas de marqueur histopronostique clairement établi. L'épaisseur importante de la tumeur, la présence d'emboles lymphatiques et un faible infiltrat lymphocytaire dans la tumeur seraient des facteurs de mauvais pronostic mais nécessitent des études complémentaires [5].

Le facteur pronostic le plus important est le stade de la maladie. Les tumeurs

## REVUES GÉNÉRALES

### Pathologies tumorales

localisées ont un taux de survie de 71 % alors que le taux de survie à 5 ans passe à 52 % en cas d'atteinte ganglionnaire et à 17 % en cas d'atteinte viscérale à distance [3]. L'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique indépendant majeur, y compris les atteintes microscopiques au moment du diagnostic (survenant chez environ 1/3 des patients). La procédure du ganglion sentinelle a ainsi été intégrée dans la nouvelle classification AJCC (*American Joint Committee on Cancer*).

#### >>> Classification AJCC

Les patients ayant des micrométastases ganglionnaires (c'est-à-dire diagnostiquées par le pathologiste mais non détectables cliniquement) sont classés N1a. Ceux qui ont une atteinte ganglionnaire macroscopique sont classés N1b. Le stade N2 correspond à la présence de lésions en transit [6].

### Prise en charge

#### 1. Bilan d'extension initial

Un examen clinique attentif de la peau et des aires de drainage ganglionnaire doit être réalisé. Une échographie ganglionnaire du territoire de drainage ainsi qu'une imagerie corps entier seront réalisées.

#### 2. Stade No

L'EADO/EORTC (*European Association of Dermato-Oncology/European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) recommande une exérèse de la lésion avec des marges de 1 à 2 cm selon les possibilités chirurgicales (notamment sur le visage) associée à une analyse complète des marges chirurgicales. Ces marges ont pour objectif de retirer d'éventuelles micrométastases satellites de la tumeur primitive.

Une radiothérapie adjuvante de 50 gray (Gy) sur la région tumorale avec un com-

### POINTS FORTS

- ➔ L'incidence des carcinomes de Merkel augmente. Leur diagnostic précoce est indispensable pour améliorer la survie des patients.
- ➔ Une prise en charge par une équipe multidisciplinaire entraînée est nécessaire.
- ➔ Le diagnostic de certitude est immunohistochimique : double expression de marqueurs épithéliaux (cytokératine 20) et neuroendocrines.
- ➔ La prise en charge initiale requiert l'exérèse de la lésion avec des marges de 1 à 2 cm selon les possibilités chirurgicales, associée à une radiothérapie adjuvante sur le lit tumoral. La technique du ganglion sentinelle sera proposée.
- ➔ Pour les stades ganglionnaires, le traitement consiste en un curage éventuellement associé à une radiothérapie adjuvante qui permet de diminuer le risque de récurrence locale.
- ➔ Pour les stades métastatiques, l'inclusion dans des essais thérapeutiques, notamment d'immunothérapie (anti-PD1/PDL1), doit être proposée chaque fois que c'est possible.

plément de 10 Gy sur le lit tumoral est recommandée [7, 8].

Une technique du ganglion sentinelle est recommandée, et ce quelle que soit la taille de la tumeur primitive. En cas de positivité du ganglion sentinelle, un curage ganglionnaire sera proposé bien qu'aucun bénéfice n'ait été démontré en termes de survie globale.

La radiothérapie adjuvante de 50 Gy de l'aire de drainage ganglionnaire a montré, dans une étude prospective, un bénéfice en termes de contrôle local sans bénéfice sur la survie. Cette procédure ne doit donc pas être réalisée de manière systématique mais discutée au cas par cas par une équipe multidisciplinaire, surtout pour les patients avec une rupture capsulaire sur le curage [8].

En cas d'impossibilité de pratiquer le GS, un suivi clinique et échographique du territoire de drainage devra être réalisé tous les 4 mois.

Pour les patients chez lesquels une exérèse de la tumeur ne peut être prati-

quée (âge, état général, comorbidités...), une radiothérapie de la lésion peut être envisagée.

#### 3. Stade N +/extension locorégionale

La lésion primitive sera prise en charge telle que cela a été décrit précédemment. Un curage ganglionnaire sera réalisé, éventuellement associé à une radiothérapie adjuvante sur l'aire de drainage à discuter au cas par cas.

Pour les patients ayant des métastases en transit, une exérèse chirurgicale des lésions sera pratiquée si cela est possible. En cas d'inopérabilité, la radiothérapie, associée ou non à la chimiothérapie, pourra être réalisée. L'électrochimiothérapie est une alternative thérapeutique et, pour certains patients, le membre perfusé isolé avec du TNF et Alkeran pourra être discuté.

#### 4. Stade métastatique

Il n'existe pas de traitement curatif au stade métastatique hormis la chirurgie pour des localisations isolées.



Métastases latéro-thoraciques droites en transit de carcinome de Merkel.



Récidive locale sur la joue droite après chirurgie d'un carcinome de Merkel.



Extension locorégionale du carcinome de Merkel.

Sur le modèle d'autres tumeurs neuroendocrines comme le cancer du poumon à petites cellules, plusieurs associations de chimiothérapie ont été rapportées dans la littérature. Les drogues habituellement utilisées sont un sel de platine (carboplatine ou cisplatine) en association avec l'étoposide, cyclophosphamide + vincristine, la doxorubicine, la bléomycine et le 5-FU. Ces polychimiothérapies peuvent être mal tolérées chez les patients âgés et les équipes pourront faire appel à l'aide d'un oncogériatre pour discuter de la faisabilité des traitements. Les taux de réponse selon les séries de cas peuvent aller jusqu'à 75 % mais sont de courte durée, avec une survie globale médiane de 9 mois. Actuellement, chez les patients dont le statut ECOG le permet, l'association cisplatine 60-80 mg/m<sup>2</sup> IV J1 (ou carboplatine AUC 5 IV J1) + étoposide 80-100 mg/m<sup>2</sup> IV J1-J3 est la plus utilisée avec des cycles de 21 à 28 jours. Bien qu'un peu plus de 50 % des patients répondent à cette chimiothérapie, plus de 90 % d'entre eux progresseront à 10 mois.

Des monochimiothérapies avec des anthracyclines, des anthracyclines liposomales ou de l'étoposide, souvent mieux tolérées, ont été utilisées avec des réponses plus anecdotiques.



