

## Questions flash – Pathologies tumorales

### Prévention et dépistage des cancers cutanés : au-delà du convenu, que devrions-nous faire ?

S. MONESTIER

Service de Dermatologie et Oncologie dermatologique, CHU de la Timone, MARSEILLE.

**T**raiter en 10 minutes le thème “prévention et dépistage des cancers cutanés” est une mission impossible, qui a donc été traitée de façon partielle et partielle, en espérant stimuler le questionnement de nos pratiques. Pour des raisons évidentes de temps, le raisonnement déroulé s’appliquera essentiellement à la surveillance nœvique assistée (ou *mole mapping* des Anglo-Saxons), sous forme de questions dont les réponses ne sont évidentes qu’en apparence.

#### >>> Le mole mapping permet de détecter précocement les mélanomes et donc de réduire l’épaisseur tumorale

- Oui, si c’est un processus lent. Dans ce cas, l’impact sur l’épaisseur tumorale est très mineur.

- Cela devient très incertain si la croissance tumorale est rapide : entre deux visites, l’épaisseur sera alors très importante, à moins de réduire considérablement l’intervalle des visites, ce qui n’est pas réaliste à l’heure actuelle (**fig. 1**).

#### >>> Le dépistage anticipé a un impact sur la survie

Ce n’est pas si évident car cela repose sur plusieurs postulats discutables :

- *Un délai diagnostique court veut dire faible épaisseur.* Plusieurs études épidémiologiques internationales ont montré l’absence de lien entre le délai diagnostique et l’épaisseur tumorale.

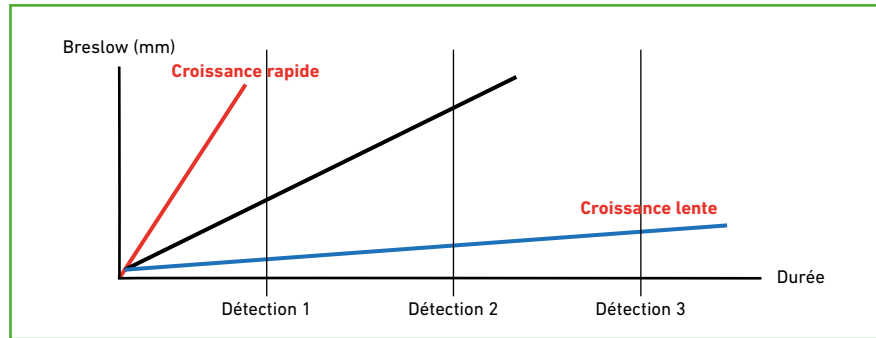


Fig. 1 : Impact du screening sur le Breslow en fonction de la cinétique tumorale.

- *Faible épaisseur signifie faible agressivité.* Cela est faux : l’épaisseur tumorale n’est pas représentative du comportement biologique du mélanome. Une faible épaisseur peut correspondre soit à une tumeur peu agressive, soit à un diagnostic précoce d’une tumeur agressive. Une forte épaisseur peut correspondre soit à une tumeur agressive, soit à un diagnostic tardif d’une tumeur peu agressive (**fig. 2**).

- *La chirurgie viendra à bout d’un mélanome agressif si elle est réalisée précocement.* Nous n’avons en fait aucune idée de la proportion de mélanomes curables par une chirurgie précoce. 50 % des décès par mélanomes viendront de tumeurs de stades I et II considérées comme traitées par chirurgie précoce. Même avec une chirurgie précoce, un “tueur” tuera probablement... à moins d’appliquer un traitement médical puis-

sant (espoir des traitements adjuvants innovants?).

- *Le dépistage précoce ne peut être délétère.* Si vous diagnostiquez un mélanome très précocement, l’épaisseur tumorale n’est pas représentative de l’agressivité réelle. D’où le risque de classer à tort des tumeurs agressives dans un groupe jugé “moins à risque”, avec une prise en charge peut-être moins optimale (pas de recherche de ganglion sentinelle, pas de traitement adjuvant, d’où une possible perte de chance).

#### >>> La plupart des mélanomes détectés par mole mapping auraient tué les patients

Le monitoring nœvique de patients avec nœvi multiples détecte principalement des mélanomes à croissance lente, qui ne sont pas des “tueurs” et qui auraient été

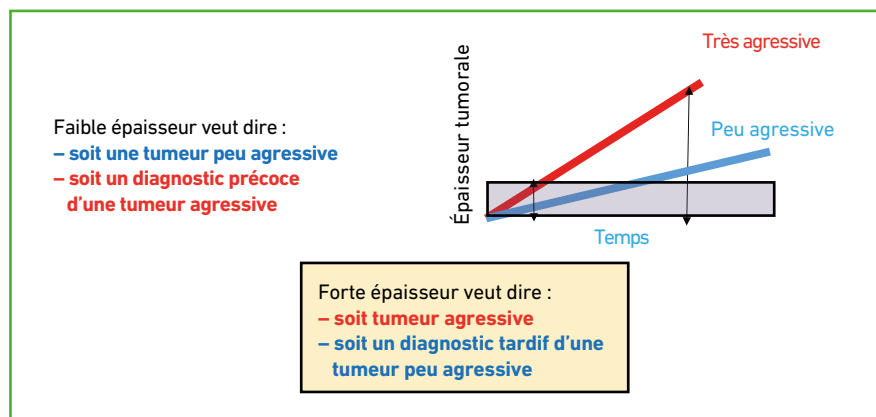


Fig. 2 : L’épaisseur tumorale n’est pas une représentation de l’agressivité biologique d’un mélanome.

## Questions flash – Pathologies tumorales

détectés plus tard, sans vraie incidence sur la mortalité en termes de santé publique.

### >>> Les patients soumis au *mole mapping* sont la bonne cible du dépistage

Les patients cibles du *mole mapping* et les cancérophobes ne sont pas les patients les plus “à risque”. Il faut distinguer le “risque de développer un mélanome” du “risque de mourir d’un mélanome”. Les personnes avec nævi multiples sont à haut risque de mélanome, mais pas forcément à haut risque de mourir d’un mélanome. Or, les mélanomes à croissance rapide se développent chez des individus sans phénotype distinct au sein de la population générale.

### Conclusion

Faut-il poursuivre une pratique dermatologique peu efficace, chronophage et coûteuse ? Avec mobilisation d’experts peu nombreux, suréquipés, surveillant des individus déjà sensibilisés et sans doute hyperanxieux ? Le bénéfice reste incertain, même chez les patients à risque : diminution d’épaisseur de mélanomes peu agressifs, sans impact sur la survie ?

Faut-il conserver cette activité pour des cas finalement assez rares – les patients impossibles à surveiller du fait de leur phénotype nævique (les “léopards”) – mais qui ont un impact limité sur la mortalité globale car elle représente une part infime des cas de mélanomes ?

Ne faudrait-il pas changer de modèle et générer de nouvelles techniques permettant une généralisation du *mole mapping* en population générale (systèmes automatisés, intelligence artificielle, etc.) pour ensuite diriger les individus sélectionnés vers des experts ?

Il faut aussi probablement progresser dans les biomarqueurs permettant de détecter les vraies tumeurs agressives afin de traiter précocement et de surveiller de façon plus adaptée ces patients.

*Merci à mon Maître, le Professeur Jean-Jacques Grob, qui m’a autorisée à s’inspirer très largement de sa présentation au WCD 2019 de Milan.*

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

## Mélanome de Dubreuilh : y-a-t-il une alternative crédible à la chirurgie en pratique clinique ?

J.-M. AMICI

Service de Dermatologie, CHU de BORDEAUX.

### Chirurgie ou traitement alternatif ?

**La chirurgie est le traitement recommandé en première ligne car c’est le seul traitement “contrôlé”,** permettant une analyse histologique de la pièce d’exérèse. Il remplit l’objectif de radicalité carcinologique et obtient le plus faible taux de récurrence à 5 ans : 6 à 8 % [1].

Selon les recommandations de bonne pratique, une marge de sécurité de 1 cm est nécessaire pour l’exérèse d’un lentigo malin intra-épidermique, avec la possibilité de réduire à 0,5 cm pour des lésions étendues et/ou en cas de préjudice fonctionnel induit par la chirurgie et sous réserve de pratiquer un contrôle strict et exhaustif des berges [2]. La chirurgie règle un grand nombre de situations avec des techniques simples d’exérèse-suture, non délabrantes, carcinologiques, fonctionnelles et optimisant le suivi [3] (*fig. 1*).

Toutefois, chez les patients d’âges très avancés, la chirurgie devient inappropriée et déraisonnable pour les lésions étendues, générant des dégâts anatomiques. C’est dans cette situation que vont se discuter, en réunion de concer-



**Fig. 1 :** Plastie en S italique horizontalisée, carcinologique, fonctionnelle et cosmétique.

tation pluridisciplinaire, les traitements alternatifs, dominés par la radiothérapie et l’imiquimod [4]. Ces traitements sont envisageables en adjuvant ou néoadjuvant si une surveillance attentive et un suivi par un praticien expérimenté sont effectués. Les données pour le 5-FU, les rétinoïdes, le laser et la cryochirurgie sont peu robustes.

### Radiothérapie

10 études rétrospectives montrent que la radiothérapie constitue une excellente alternative bien tolérée donnant de bons résultats cosmétiques *versus* chirurgie sur lentigo malin étendu. Selon la technique de radiothérapie, le taux de récurrence est de l’ordre de 11 à 13 %. C’est le

## ■ Questions flash – Pathologies tumorales

plus faible taux après la chirurgie [5, 6]. La radiothérapie de basse énergie est utilisée selon un protocole de 2 fois par semaine pendant 3 semaines sur une zone cible comportant des marges de 1 cm et avec une pénétration de 5 mm. La tolérance est habituellement bonne, sans séquelle. Elle constitue une alternative à la chirurgie si celle-ci est “impossible” ou refusée par le patient. Elle peut être utilisée en traitement complémentaire après excision incomplète.

### ■ Imiquimod

L'imiquimod est un puissant immunomodulateur irritant, hors AMM dans le traitement du lentigo malin. Il a fait l'objet de 11 études rétrospectives sur des lentigos malins histologiquement prouvés traités par imiquimod 5 % en monothérapie ou combiné avec un autre topique [7]. Les résultats montrent une réponse clinique complète dans 78,3 % des cas et une réponse histologique dans 77 % des cas. 9 lentigos malins (1,8 %) étaient diagnostiqués 3,9 mois après traitement. L'analyse multivariée avec régression logistique montrait :

– 6 à 7 applications par semaine sont associées à un OR 6,47 supérieur ( $p = 0,017$ ) de réponse clinique complète, comparativement à 1 à 4 applications par semaine ;

– 6 à 7 applications par semaine sont associées à un OR 8,85 supérieur ( $p = 0,003$ ) de réponse histologique complète, comparativement à 1 à 4 applications par semaine ;

– appliquer de l'imiquimod plus de 60 fois durant une période de traitement de 12 semaines montre un OR 7,75 supérieur ( $p = 0,001$ ) de réponse histologique complète, comparativement à moins de 60 applications.

Par contre, un essai de phase II a mesuré la performance de l'imiquimod en première ligne de traitement, avec pour critère principal le taux de rémission histologique complète après 60 applications d'imiquimod [8]. 27 patients

évaluables de 72 ans d'âge moyen ont été inclus, ils recevaient l'imiquimod avec une marge de 2 cm autour du lentigo malin 5 fois par semaine durant 12 semaines, soit 60 applications. Une exérèse chirurgicale était ensuite pratiquée pour examen histologique. Les résultats montent 46 % de rémission clinique pour 37 % de rémission histologique seulement, avec 73 % d'irritations modérées à sévères sans corrélation avec la réponse. Ce taux de réponse insuffisant ne justifie pas une phase III chirurgie vs imiquimod.

Un PHRC IMIREduc, conduit par le Pr B. Dreno, a évalué l'intérêt de l'imiquimod en néo-adjuvant sur les lentigos malins du visage afin de diminuer la taille de l'exérèse et le risque d'exérèse intralésionnelle. L'imiquimod était appliqué 5 jours sur 7 durant 2,5 mois avant exérèse chirurgicale avec 2 mm de marges. Le taux de récurrence du lentigo malin était évalué après suivi clinique prolongé de 5,5 ans. 334 patients ont été inclus. 12 récurrences locales (3,9 %) sont surveillées avec un délai moyen de 4,3 ans, soit un taux équivalent à la chirurgie de Mohs.

### ■ Conclusion

La stratégie se discute au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire, prenant en compte les critères TOP : tumeur (taille, atteinte organes nobles...), opérabilité (raisonnable ou inappropriée) et patient (ses attentes, son adhésion au traitement...). En fait, il n'y a pas d'opposition entre chirurgie et traitement alternatif mais une complémentarité immédiate ou différée, faite de combinaisons et rotations thérapeutiques, avec un retour possible à la chirurgie si elle a été refusée en première ligne.

### BIBLIOGRAPHIE

1. ZALAUDEK I, HORN M, RICHTIG E *et al.* Local recurrence in melanoma in situ: influence of sex, age, site of involve-

ment and therapeutic modalities. *Br J Dermatol*, 2003;48:703-708.

2. TZELLOS T, KYRGIDIS A, MOCELLIN S *et al.* Interventions for melanoma in situ, including lentigo maligna. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;CD010308.
3. AMICI JM, BELLUCCI JY, TAIEB A. Horizontal stretching concept in oncologic dermatologic surgery of the face. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:308-316.
4. READ T, NOONAN C, DAVID M *et al.* A systematic review of non-surgical treatments for lentigo maligna. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:748-753.
5. HEDBLAD MA, MALLBRIS L. Grenz ray treatment of lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:60-68.
6. FOGARTY GB, HONG A, SCOLYER RA *et al.* Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. *Br J Dermatol*, 2014;170:52-58.
7. TIO D, VAN DER WOUDE J, PRINSEN CAC *et al.* A systematic review on the role of imiquimod in lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: need for standardization of treatment schedule and outcome measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:616-624.
8. MARSDEN JR, FOX R, BOOTA NM *et al.* Effect of topical imiquimod as primary treatment for lentigo maligna: the LIMIT-1 study. *Br J Dermatol*, 2017;176:1148-1154.

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

## Kératoses actiniques : y a-t-il des stratégies thérapeutiques meilleures que d'autres ?

J.-M. AMICI

Service de Dermatologie, CHU de BORDEAUX.

L'incidence des kératoses actiniques (KA) double tous les 10 ans de façon proportionnelle au vieillissement de la population [1].

Son génie évolutif est variable avec 3 possibilités : la stabilité, la régression partielle ou complète ou la transformation en carcinome épidermoïde avec un risque estimé à 10 % à 10 ans. La KA est un précurseur de 60 % des carcinomes épidermoïdes [2]. En pratique de vraie vie, on distingue 3 situations cliniques :

- les kératoses actiniques isolées débutantes ;
- les kératoses actiniques menaçantes (récidivantes, à croissance rapide, en zone à haut risque ou sur terrain à risque) ;
- les kératoses actiniques multiples en champ de cancérisation.

### ■ Kératoses actiniques isolées

Elles relèvent en première ligne d'une cryothérapie, simple, rapide, peu coûteuse (recommandation SFD 2009). La cryothérapie obtient 32 % de rémission histologique à 6 semaines avec un taux de récurrence de 72 % à 12 mois [3].

### ■ KA menaçantes, récidivantes ou à croissance rapide

Elles sont suspectes de dégénérescence et des critères cliniques permettent de les identifier [4]. La localisation en zone à risque est déterminante à prendre en compte, en particulier oreille, lèvre et extrémités.

Les **critères majeurs** (IDRBEU) sont les suivants :

- induration/inflammation ;
- diamètre > 1 cm ;
- rapide augmentation de taille ;
- *bleeding* (saignement) ;
- érythème ;
- ulcération.

Les **critères mineurs** sont les suivants :

- pigmentation ;
- palpables ;
- douleur ;
- prurit ;
- hyperkératose.

La **dermoscopie** permet de distinguer les KA stade 2 avec leur "aspect en fraise" des KA suspectes de Bowen avec "aspect en *starburst* vasculaire" [5].

**Il faut ici s'interdire une cryothérapie et pratiquer une biopsie.** Celle-ci doit être guidée par la clinique et être parfois multiple en cas de lésion étendue. Enfin, il faut garder à l'esprit que la biopsie ne vaut que pour l'endroit biopsié.

### ■ Traitement du champ de cancérisation

Il nécessite une prise en charge étalée dans le temps du fait de son évolution chronique. Il est l'objet de combinaisons thérapeutiques et de rotation thérapeutique. Le traitement du champ de cancérisation repose sur les traitements topiques, la PDT et la *Daylight* PDT (**fig. 1**) [6].

Un essai randomisé comparatif a inclus 624 patients présentant plus de 5 KA sur une zone de 25-100 cm<sup>2</sup> du visage et du cuir chevelu. Le critère principal était la réduction de 75 % des KA à 12 mois/*baseline* et le maintien de la réponse complète (RC) à 12 mois [7]. Le 5-FU obtient 74,7 % de RC, l'imiquimod 53,9 %, la MAL-PDT 37,7 % et l'ingénol mébutate



**Fig. 1 :** Champ de cancérisation du scalp.

28,9 %. Ce dernier vient de faire l'objet d'une recommandation de prudence de l'ANSM en raison de l'émergence de carcinomes épidermoïdes contemporaine de son application.

L'imiquimod obtient 70 à 80 % de RC après 1 à 2 cycles et 17 à 39 % de récurrences à 12 mois [8]. La PDT obtient 83,3 % de RC et 17 % de récurrences à 12 mois [9]. La photothérapie dynamique en lumière du jour, moins douloureuse que la PDT conventionnelle et autogérée par le patient, a fait la preuve de sa non-infériorité face à la PDT conventionnelle pour les KA légères à modérées *per* protocole à S12 [10].

### ■ Prévention

La **photoprotection** par l'application régulière d'écran solaire a fait la preuve de son efficacité chez des greffés d'organe sur KA et K cutanés [11].

La chimoprévention a démontré son efficacité dans une étude ayant inclus 386 patients atteints de cancer cutané dans les 5 ans précédents. Un groupe a reçu 500 mg de nicotinamide matin et soir 12 mois *versus* un placebo dans le groupe contrôle. Les résultats montrent 20 % de cancers cutanés en moins à 12 mois dans le groupe nicotinamide et 11 % de KA en moins [12].

### ■ Prise en charge des kératoses actiniques

La **figure 2** présente l'algorithme de prise en charge des KA [13].

### ■ Conclusion

Les traitements des KA présentent des performances thérapeutiques différentes selon les études d'AMM et de vraie vie. Chaque traitement a des avantages et des inconvénients avec des protocoles très différents à adapter à chaque patient, en

## Questions flash – Pathologies tumorales

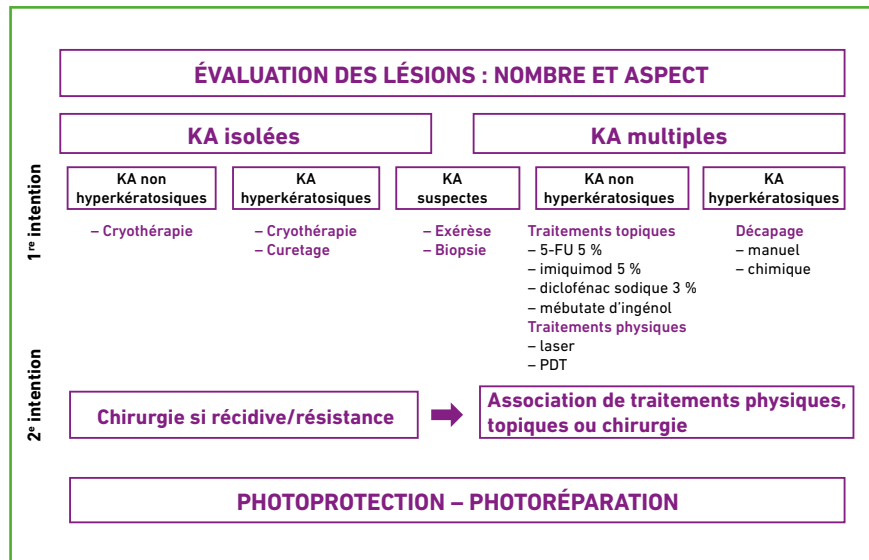


Fig. 2 : Algorithme de prise en charge des KA (d'après [13]).

gérant la douleur et les réactions cutanées locales. Il faut donc recommander une prise en charge personnalisée qui dépendra de l'opérateur, de son expertise et de l'attente, de la compliance et de l'observance des patients. Les KA constituent une pathologie évolutive, une maladie chronique selon l'OMS qui bénéficiera de combinaisons et rotations thérapeutiques. Il faut toujours associer une photoprotection et une réparation, voire une chimoprévention, mais surtout garder le bon sens clinique !

### BIBLIOGRAPHIE

- DE VRIES E, VAN DE POLL-FRANSE LV, LOUWMAN WJ *et al.* Predictions of skin cancer incidence in Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol*, 2005;152:481-488.
- SMIT P, PLOMP E, NEUMANN HA *et al.* The influence of the location of the lesion on the absolute risk of the development of skin cancer in a patient with actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:667-671.
- KRAWTCHENKO N, ROEWERT-HUBER J, ULRICH M *et al.* A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol*, 2007;157 Suppl 2:34-40.

- QUAEDVLEIG PJ, TIRSI E, THISSEN MR *et al.* Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol*, 2006;16:335-339.
- ROEWERT-HUBER J, PATEL MJ, FORSCHNER T *et al.* Actinic keratosis is an early in situ squamous cel carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*, 2007;156:S3:8-12.
- STOCKFLETH E. The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31 Suppl 2:8-11.
- JANSEN MHE, KESSELS JPHM, NELEMANS PJ *et al.* Randomized trial of four approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med*, 2019;380:935-946.
- LEBWOHL M, SWANSON N, ANDERSON LL *et al.* Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med*, 2012;366:1010-1019.
- SZEIMIES RM, MATHESON RT, DAVIS SA *et al.* Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for multiple actinic keratoses: a randomized study. *Dermatol Surg*, 2009;35:586-592.
- LACOUR JP, ULRICH C, GILBERTE Y *et al.* Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:2342-2348.
- ULRICH C, JÜRGENSEN JS, DEGEN A *et al.* Prevention of non-melanoma skin can-

cer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*, 2009;161 Suppl 3:78-84.

- CHEN AC, MARTIN AJ, CHOY B *et al.* A phase 3 randomized trial of nicotina-mide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med*, 2015;373:1618-1626.
- DRÉNO B, AMICI JM, BASSET-SEGUIN N *et al.* Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeamTM expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1141-1149.

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

## Comment je prends en charge une papulose bowénoïde

J.-N. DAUENDORFFER  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La papulose bowénoïde (PB) correspond à une néoplasie intra-épithéliale (NIE) HPV-induite du pénis, de la vulve ou de l'anus. Il est en effet d'usage de distinguer histologiquement les NIE HPV-induites et les NIE différenciées, les premières étant liées à une infection à papillomavirus (HPV 16 essentiellement), les secondes survenant le plus souvent sur une dermatose génitale chronique (lichen scléreux).

La PB survient chez les sujets jeunes et réalise des maculo-papules volontiers polymorphes et multifocales, pigmentées ou blanches (leucoplasiques), voire érythémateuses, parfois regroupées en plaques.

Les lésions multiples de PB ne doivent pas être confondues avec de simples condylomes plans ou papuleux, d'autant plus que PB et condylomes, tous deux HPV-induits, peuvent être présents chez un même patient.

Le diagnostic de PB nécessite une biopsie. L'examen histologique montre une NIE HPV-induite (présence d'atypies cytonucléaires étagées sur toute la hauteur de l'épithélium avec présence de koilocytes) qui peut correspondre à deux entités cliniques, la PB et la maladie de Bowen, d'évolution et de prise en charge spécifiques, nécessitant de la part du dermatologue de réaliser une confrontation anatomoclinique.

Malgré une image histologique inquiétante (atypies présentes sur toute la hauteur de l'épithélium) et la présence d'HPV oncogènes, la PB évolue rarement en carcinome épidermoïde invasif sauf chez les sujets immunodéprimés. Un bilan d'extension de l'infection à HPV est indispensable, comportant un examen clinique génital, anal et buccal, une anoscopie en cas d'antécédents de rapports sexuels anaux réceptifs, un frottis cervical, un bilan à la recherche d'une infection sexuellement transmissible et un examen du ou de la partenaire.

Le caractère volontiers multifocal des lésions de PB rend l'exérèse chirurgicale le plus souvent inadaptée. La stratégie de traitement est proche de celle des condylomes (cryothérapie en cas de lésions peu nombreuses, imiquimod topique si lésions nombreuses), quoique les résistances aux traitements locaux habituels et les récurrences soient plus fréquentes en cas de PB, expliquant la fréquente nécessité de recourir à la vaporisation au laser CO<sub>2</sub>.

La persistance d'un HPV oncogène sur la muqueuse génitale au décours de l'éradication des lésions impose une surveillance clinique annuelle, voire pluriannuelle chez les patients immunodéprimés (VIH+, greffés d'organes) chez qui, d'une part, la disparition complète des lésions cliniques n'est pas toujours obtenue et, d'autre part, les récurrences sont plus fréquentes.

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

## Les toxicités définitives des immunothérapies : comment éclairer le choix des patients ?

**C. DUTRIAUX**

Service de Dermatologie, CHU de BORDEAUX.

Les inhibiteurs de *checkpoints* ont transformé le pronostic des patients atteints de mélanome. L'amplification des phénomènes effecteurs de la réponse immune, par la levée des freins physiologiques à l'activation des lymphocytes T, explique à la fois leur efficacité antitumorale et la survenue possible d'effets secondaires immuno-induits. L'oncologue doit désormais savoir les identifier, les évaluer et les traiter. Bien que la majorité des toxicités engendrées aient une évolution favorable, avec ou sans traitement glucocorticoïde, certaines sont plus tardives et/ou chroniques, et leur évolution est plus incertaine. Un impact fonctionnel, un handicap, une détérioration cognitive, une altération de la qualité de vie peuvent aussi se manifester alors que la maladie oncologique est parfois parfaitement contrôlée [1].

Nous donnons dans cet article quelques exemples de toxicité "chroniques" sous immunothérapie par anti-PD1.

>>> Le cas n° 1 concerne un homme de 81 ans, traité pour un mélanome avancé par pembrolizumab et développant 3 mois après l'initiation de l'anti-PD1, de façon insidieuse, un syndrome apraxo-aphaso-agnosique et des troubles mnésiques. L'IRM cérébrale montre une atrophie des unci et des hippocampes, en hypersignal flair, sans aspect de progression tumorale, et la ponction lombaire une réaction lymphocytaire, sans cellules anormales. Le diagnostic retenu après élimination des autres étiologies potentielles est une encéphalite

limbique imputable à l'immunothérapie. Malgré la suspension du pembrolizumab, la corticothérapie orale et les immunoglobulines IV, le tableau neurologique s'aggrave et le patient décède quelques semaines plus tard.

>>> Le cas n° 2 est celui d'un homme de 67 ans mis sous pembrolizumab en traitement d'un mélanome métastatique. Dès la 2<sup>e</sup> cure, une élévation importante de la T4 et un effondrement de la TSH sont notés, accompagnant un tableau clinique d'hyperthyroïdie : palpitations, sueurs, oppression thoracique. Une hypothyroïdie périphérique biologique s'installe quelques jours après, facilement substituée par L-thyroxine. L'immunothérapie est poursuivie et le bilan thyroïdien reste vérifié à chaque perfusion.

>>> Le cas n° 3 permet d'illustrer une toxicité cutanée perdurant à l'arrêt du nivolumab chez un patient de 72 ans traité pour mélanome stade IV et ayant développé au cours de son traitement plusieurs effets immuno-induits résolutifs : hépatite grade 2, polyarthrite grade 2 et vitiligo. L'apparition de lésions papulo-vésiculeuses et papulo-kératosiques prédominant au tronc, très prurigineuses, fait soulever l'hypothèse d'une maladie de Grover (dermatose acantholytique transitoire), confirmée à la biopsie cutanée.

Ces 3 cas issus de la pratique d'un service hospitalier d'oncologie dermatologique montrent que la toxicité des inhibiteurs de *checkpoints*, même en monothérapie, peut être d'évolution chronique, sans tendance à la restitution de l'organe atteint. Les effets secondaires neurologiques centraux sont très rares, mais ils peuvent mettre en péril les fonctions psycho-cognitives, sensorielles et motrices, et entraîner un handicap définitif [2].

Les hypothyroïdies, fréquentes sous anti-PD1, sont accessibles à une substitution hormonale et n'entraînent pas la poursuite du traitement anticancéreux.

## Questions flash – Pathologies tumorales

Cependant, elles sont le plus souvent chroniques, de la même façon que les déficits corticotropes, obligeant le patient à une hormonothérapie à vie et nécessitant une “éducation” par l’endocrinologue ainsi qu’un monitoring biologique au long cours [3].

Les effets cutanés immuno-induits de type Grover sont assez rares, décrits dans la littérature avec les anti-PD1 et les anti-CTLA4, mais impactent la qualité de vie des patients par le prurit et l’altération de l’image corporelle qu’ils entraînent. Ils peuvent parfois s’auto-nommer alors même que l’immunothérapie est stoppée, malgré un traitement symptomatique bien conduit [4].

L’expertise médicale, l’accompagnement paramédical, les soins de support, la préservation de la fertilité, le recours aux patients partenaires sont autant d’axes complémentaires de prise en charge permettant d’aider les patients à tolérer ces effets adverses, à “vivre avec”. L’utilisation récente de ces molécules en phase adjuvante fait émerger les mêmes problématiques mais chez des patients *free of disease*, ce qui pourrait fragiliser la balance bénéfices/risques d’un tel traitement. Une meilleure compréhension des mécanismes d’apparition de ces toxicités et l’identification de facteurs prédictifs sont indispensables.

### BIBLIOGRAPHIE

1. CHAMPIAT S, LAMBOTTE O, BARREAU E *et al.* Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*, 2016;27:559-574.
2. TOUAT M, TALMASOV D, RICARD D *et al.* Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol*, 2017;30:659-668.
3. DELIVANIS DA, GUSTAFSON MP, BORNISCHLEGL S *et al.* Pembrolizumab-induced thyroiditis: comprehensive clinical review and insights into underlying involved mechanisms. *Clin Endocrinol Metab*, 2017;102: 2770-2780.

4. AMINI-ADLE M, BALME B, DALLE S. Grover’s-like drug eruption under anti-PD-1 therapy for metastatic melanoma. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:802-803.

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

## Cancers cutanés et biothérapies : quelles décisions prendre ?

### L. DEQUIDT

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

### Existe-t-il un surrisque de cancer au cours d’un traitement par biothérapie ?

Les traitements biologiques, principalement les anti-TNF $\alpha$ , font l’objet de controverses concernant le risque de cancer. Les données actuelles dans les maladies inflammatoires chroniques sont en faveur de l’absence d’un surrisque de cancer, en dehors des cancers cutanés épithéliaux [1]. Les facteurs de risque individuels sont néanmoins à prendre en compte (maladie inflammatoire chronique, traitements immunosuppresseurs antérieurs/en cours, tabac, alcool...).

### Biothérapies et cancers cutanés

#### 1. Carcinomes cutanés

Dans une méta-analyse de 76 articles, Askling *et al.* [2] ont montré un surrisque lié à l’utilisation des anti-TNF $\alpha$ . Il s’agit principalement de carcinomes, notamment de type épidermoïde [1]. L’évaluation du risque de carcinome cutané doit là aussi tenir compte de l’impact des traitements antérieurs/en cours (photothérapie, thiopurine, ciclo-

sporine) [3-5]. Les anti-TNF $\alpha$  paraissent avoir surtout un rôle révélateur ou promoteur à partir de lésions pré-cancéreuses en début de traitement, dans les premiers mois [3]. Ce risque ne paraît pas augmenter avec le temps d’exposition, contrairement à ce que l’on observe avec des immunosuppresseurs comme les anticalcineurines ou l’azathioprine chez les patients transplantés. À ce jour, il n’y a pas de surrisque démontré avec l’ustekinumab (USK) [6] et les anti-IL17 (brodalumab, ixekizumab et secukinumab) [7-9].

#### 2. Mélanomes

Des cas de reprises évolutives chez des patients aux antécédents de mélanome ont été décrits lors de l’initiation d’un anti-TNF $\alpha$ , néanmoins il n’y a pas de surrisque démontré de mélanome chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$  [8]. Là encore, il n’y a pas de surrisque démontré chez les patients traités par USK ou anti-IL17 (brodalumab, ixekizumab et secukinumab) [6-9].

#### 3. Lymphomes cutanés

La principale problématique est celle des mycosis fongicoïdes pris à tort pour un psoriasis et s’aggravant sous anti-TNF $\alpha$ , comme le suggère l’étude multicentrique récemment menée associant le Groupe français d’étude des lymphomes cutanés et les données de pharmacovigilance [10]. En revanche, il ne semble pas exister de surrisque chez les patients traités par biothérapie pour une pathologie autre que le psoriasis.

### Quelle attitude thérapeutique chez un patient candidat à une biothérapie avec un antécédent de cancer ou cancer actif ?

Le Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société Française de Dermatologie a récemment publié des recommandations pour le choix d’un traitement biologique dans ce contexte [11, 12].

## 1. Pour tous les patients

Il convient de s'assurer que les programmes de dépistage organisé des cancers soient bien respectés (sein, col de l'utérus, colorectal). Cliniquement, il faut s'assurer de l'absence de cancer et en particulier de carcinomes cutanés.

## 2. Que faire en cas d'antécédent de cancer ?

L'attitude va dépendre du type de cancer, de son ancienneté, de son statut actuel, de son risque de récurrence et de son potentiel évolutif en cas de récurrence. Dans tous les cas, la décision doit être discutée avec le patient et avec l'oncologue qui le suit.

En cas de cancer "invasif" en rémission, un traitement par biothérapie peut être envisagé après une période de 2 ans. En cas de cancer "agressif" (mélanome, poumon, sarcome, carcinome des voies urinaires, myélome), une période de 5 ans après la rémission est recommandée. Pour les carcinomes cutanés, une fois l'exérèse réalisée, pas de contre-indication à débiter une biothérapie (hors carcinomes épidermoïdes avec critères histologiques agressifs).

## 3. Que faire en cas de cancer datant de moins de 2 ans ?

La prise en charge se fera là encore en collaboration étroite avec l'oncologue et/ou l'équipe multidisciplinaire de soins. On pourra prioriser une alternative à la biothérapie : traitement topique, acitrétrine, photothérapie (sauf s'il s'agit d'un antécédent de mélanome). En cas d'échec ou de contre-indication des alternatives de première ligne, le méthotrexate sera privilégié, en s'assurant de l'absence d'interaction médicamenteuse avec le traitement oncologique (toxicité hématologique, rénale et hépatique).

Pour mémoire, la cyclosporine est formellement contre-indiquée en cas d'antécédent de cancer et les données concernant

l'aprémilast ne permettent pas de le recommander dans cette situation.

En l'absence d'alternative, un traitement par biothérapie peut se discuter, en préférant l'USK ou un anti-TNF $\alpha$  (adalimumab ou étanercept) en fonction du stade et du pronostic de la tumeur.

## 4. Que faire si un cancer apparaît sous traitement ?

Il n'y a pas de recommandation spécifique à ce sujet. Dans un premier temps, la biothérapie peut être suspendue. Le raisonnement est par la suite adapté au cas par cas en fonction du patient, du type de cancer (pronostic, stade), de la biothérapie, de la pathologie justifiant le traitement par biothérapie et de l'existence d'alternative thérapeutique. La décision sera pluridisciplinaire (oncologue, dermatologue, patient).

En cas de carcinome épidermoïde, il n'y a pas de contre-indication à poursuivre la biothérapie si l'exérèse est complète, sans arguments histopronostiques défavorables. Concernant le mélanome, à l'heure actuelle incurable, la poursuite de la biothérapie est à éviter mais peut se discuter pour un mélanome de faible épaisseur, non ulcéré (Breslow < 1 mm).

Remerciements à Marie Beylot-Barry et Julien Seneschal.

## BIBLIOGRAPHIE

- MARIETTE X, MATUCCI-CERINIC M, PAVELKA K *et al.* Malignancies associated with tumor necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2011;70:1895-1904.
- ASKLING J, FAHRBACH K, NORDSTROM B *et al.* Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011;20:119-130.

- VAN LÜMIG PPM, MENTING SP, VAN DEN REEK JMPA *et al.* An increased risk of non-melanoma skin cancer during TNF-inhibitor treatment in psoriasis patients compared to rheumatoid arthritis patients probably relates to disease-related factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:752-760.
- PAUL CF, HO VC, MCGEOWN C *et al.* Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*, 2003;120:211-216.
- PEYRIN-BIROULET L, KHOSROTEHRANI K, CARRAT F *et al.* Increased risk for non-melanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2011;141:1621-1628.e1-5.
- PAPP KA, GRIFFITHS CEM, GORDON K *et al.* Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*, 2013;168:844-854.
- BISSONNETTE R, LUGER T, THAÇI D *et al.* Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1507-1514.
- LEBWOHL MG, BLAUVELT A, MENTER A *et al.* Efficacy, safety, and patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with brodalumab for 5 years in a long-term, open-label, phase II study. *Am J Clin Dermatol*, 2019;20:863-871.
- LANGLEY RG, KIMBALL AB, NAK H *et al.* Long-term safety profile of ixekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: an integrated analysis from 11 clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:333-339.
- DEQUIDT L, FRANCK N, SANCHEZ-PENA P *et al.* Cutaneous lymphomas appearing during treatment with biologics: 44 cases from the French Study Group on Cutaneous Lymphomas and French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol*, 2019;181:616-618.
- AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.*; Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:464-483.
- AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.*; Groupe de recherche sur le psoriasis



## Questions flash – Pathologies tumorales

de la Société française de dermatologie. [French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults]. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:429-439.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: financement à des congrès par AbbVie, Celgene, Léo Pharma et Sanofi.

### Carcinomes épidermoïdes cutanés et nouvelles classifications: quels facteurs pronostiques le clinicien doit-il avoir en tête ?

**F. HERMS**

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Plusieurs classifications cliniques, radiologiques et/ou histologiques sont à la disposition du clinicien pour lui permettre d'évaluer le degré de gravité d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC). Cette recherche de facteurs pronostiques va permettre de guider la prise en charge diagnostique (réalisation d'un bilan paraclinique), thérapeutique (évaluation des marges d'exérèse chirurgicale, réalisation d'un traitement adjuvant) et également le suivi ultérieur du patient.

La nouvelle classification AJCC 8 (American Joint Committee on Cancer) de 2017 intègre les CEC de la tête et du cou, tandis que d'autres telles que la Brigham and Women's Hospital Tumor Staging System ou la classification élaborée sous l'égide de la Société Française de Dermatologie labellisée INCa-HAS de 2009 regroupent les CEC sur l'ensemble du tégument. Plusieurs critères cliniques, histologiques et anamnestiques sont indispensables à prendre en compte pour classer un CEC dans une catégorie de haut grade, donc à plus haut risque de récurrence et de métastase.

Les principaux critères cliniques à prendre en considération pour les risques de récurrence et de métastase sont : – la localisation de la tumeur, avec risque plus élevé de 10 à 20 % en zone péri-orificielle (notamment sur les oreilles et la lèvre rouge) [1]; – son plus grand diamètre (une taille  $\geq 2$  cm double le risque de récurrence) [1]; – sa survenue sur une zone cicatricielle, y compris brûlure, ou de plaie chronique, avec un risque métastatique d'environ 26 %.

À l'anamnèse, il faut impérativement rechercher une immunodépression sous-jacente [2, 3], qu'elle soit iatrogène (patient greffé sous immunosuppresseurs) ou liée à une pathologie (infection par le VIH, leucémie lymphoïde chronique), et le caractère récidivant du CEC. Après examen histologique, une attention particulière doit être portée à l'épaisseur tumorale (au-delà de 2 mm d'épaisseur, le risque métastatique est de 4 %, puis 16 % au-delà de 6 mm) [4]. Une extension au-delà de la graisse sous-cutanée est de mauvais pronostic, avec 28 % de risque de récurrence et 27 % de risque métastatique ganglionnaire. L'infiltration périorificielle est à haut risque de récurrence et métastatique [5], et sa présence peut amener à proposer une radiothérapie adjuvante afin de limiter ces risques. Enfin, le type histologique (desmoplastique et adénoquameux) sont de plus mauvais pronostic que le carcinome invasif commun ou le verruqueux) et le degré de différenciation tumorale doivent également être pris en compte.

La présence d'un critère clinique (localisation, taille, CEC sur cicatrice), anamnestique (immunodépression, récurrence) ou histologique (épaisseur, présence d'engainement périorificiel, type histologique et degré de différenciation) de mauvais pronostic doit toujours être impérativement recherchée, et peut conduire à des examens complémentaires et à un avis spécialisé pour la suite de la prise en charge.

### BIBLIOGRAPHIE

1. ROWE DE, CARROLL RJ, DAY CL *et al.* Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*, 1992;26:976-990.
2. WINKELHORST JT, BROKELMAN WJ, TIGGLER RG *et al.* Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft recipients. *Eur J Surg Oncol*, 2001;27:409-413.
3. MARTINEZ JC, OTLEY CC, STASKO T *et al.* Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study. *Arch Dermatol*, 2003;139:301-306.
4. KARIA PS, JAMBUSARIA-PAHLAJANI A, HARRINGTON DP *et al.* Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014; 32:327-334.
5. GOEPFERT H, DICHTEL WJ, MEDINA JE *et al.* Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*, 1984;148:542-547.

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

### Prolifération mélanocytaire indéterminée : doit-on cacher son incertitude derrière des mots sans intérêt opérationnel ?

**B. VERGIER**

Service de Pathologie, CHU de BORDEAUX; Inserm U 1053 UMR BaRiTon.

Pour introduire ce sujet, il me semble important de rappeler aux cliniciens dermatologues qu'il faut se méfier d'un médecin anatomopathologiste plein de certitudes (qui ne

## Questions flash – Pathologies tumorales

doute jamais) car, comme vous, nous interprétons un tableau clinique à partir d'une image microscopique qui ne révèle pas toujours clairement qui elle est. Mais, à l'inverse, il me paraît important d'apprendre aux pathologistes à ne pas émettre de doutes systématiquement sur leurs conclusions. En matière de tumeur mélanique, l'utilisation de cette terminologie floride cachant notre incertitude (prolifération mélanocytaire avec atypies légères/modérées, de pronostic incertain, MIN, SELTUMP, MELTUMP, lésion mélanique ambiguë difficile à classer, tumeur mélanique de malignité incertaine, nævus composé atypique...) doit être choisie à bon escient et toujours associée à une explication claire.

### Doit-on cacher son incertitude en tant que pathologiste ?

Bien sûr que non. Mais avant de faire part de son incertitude, **le médecin pathologiste doit appliquer certaines règles d'or** :

- Analyser les conséquences opérationnelles de son diagnostic (**fig. 1**) : la lésion est-elle fine (pas ou peu d'impact opé-

rationnel) ou épaisse ? quel est l'âge du patient ? quel est le site lésionnel (cheville plus difficile à reprendre que bras, par exemple) ? le contexte clinique (antécédent récent de mélanome ?)

- Si l'intérêt opérationnel est minime (par exemple, une lésion atypique *in situ* ou invasive à faible Breslow ou une lésion présentant des atypies légères/modérées sans critère pour un mélanome de type SSM même *in situ*), il convient de toujours se demander si ces atypies peuvent être expliquées (sur la lame et/ou par les renseignements cliniques). Par exemple, on peut très bien voir sur la lame des signes de traumatisme ou d'irritation expliquant des atypies intraépidermiques parfois évocatrices de SSM. Le pathologiste doit toujours se poser la question de l'utilité réelle de signaler son incertitude dans la conclusion si l'impact opérationnel est minime : n'est-ce pas une façon "d'ouvrir le parapluie" ou de gérer sa propre angoisse (pathologiste, comme dermatologue, plus ou moins optimiste) ?

- Utiliser un vocabulaire compréhensible par tout clinicien et c'est bien là le problème car il n'existe pas un glossaire international compris de façon identique

par tous. Pour dépasser cette difficulté, il suffit de bien communiquer avec "son" clinicien.

- Dire clairement de quel côté bascule l'incertitude. En effet, la notion de lésion atypique (par exemple, tumeur de Spitz atypique) ne dit pas au clinicien si le doute est du côté "bénin" (nævus de Spitz *versus* tumeur de Spitz atypique) ce qui, finalement, n'a pas d'intérêt opérationnel réel une fois que la lésion est enlevée en totalité ou du côté "malin" (tumeur de Spitz atypique *versus* mélanome spitzoïde), ce qui a un réel intérêt opérationnel.

- Ne pas utiliser des conclusions "abruptes" type "nævus atypique (point)" sans expliquer rapidement pourquoi cette lésion est atypique et s'il existe des conséquences opérationnelles à ces atypies.

La difficulté reste de savoir si le pathologiste, dans un souci de clarté, doit proposer une conduite thérapeutique (type reprise d'exérèse par exemple). Personnellement, j'ai rencontré plus de dermatologues opposés à cette option que de dermatologues souhaitant que le pathologiste propose une conduite thérapeutique. Il est probablement délicat d'affirmer une conduite thérapeutique dans la mesure où le pathologiste n'a qu'une partie du dossier du patient. Par contre, tous les éléments d'une prise en charge optimale doivent être retrouvés dans la conclusion.

Par ailleurs, rapidement, en cas de lésion mélanique incertaine, la question d'envoyer ou non les lames pour deuxième avis à un médecin pathologiste "expert" va se poser. Là encore, il est important de réfléchir si réellement le deuxième avis aura un intérêt opérationnel sachant que, pour une lésion intraépidermique ou de faible Breslow, chez un sujet d'un certain âge, l'impact opérationnel sera minime. En parallèle, ce deuxième diagnostic, sans impact opérationnel réel, n'est pas pris en charge par la Sécurité

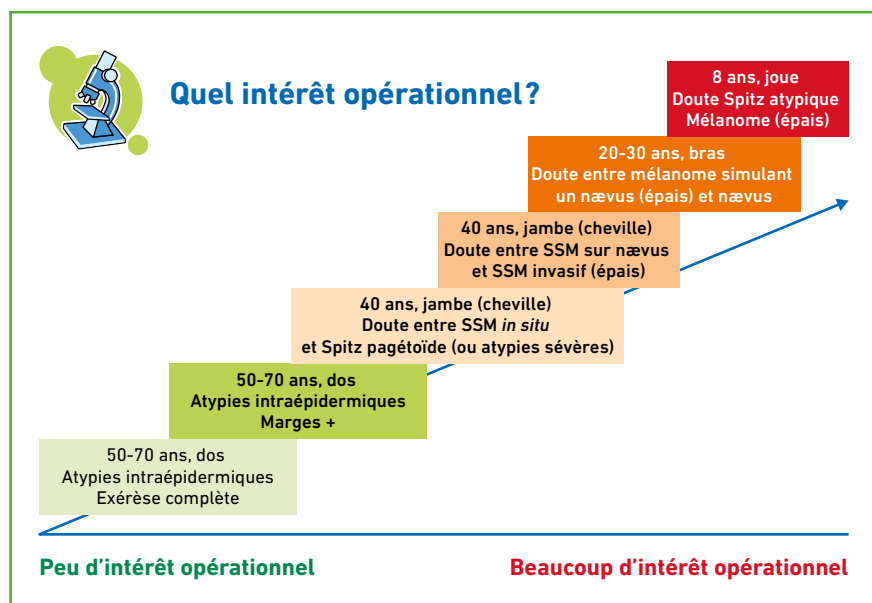


Fig. 1 : Frise de l'intérêt opérationnel plus ou moins important à partir de quelques exemples.

sociale et peut surcharger les experts, les empêchant de répondre rapidement à des avis avec fort impact pour le patient. En effet, pour un sujet jeune (plus ou moins jeune) qui présente une lésion mélanique de malignité indéterminée de Breslow élevé, en cas de doute, la demande d'un second avis avec les techniques complémentaires qui s'y rapportent (immunohistochimie, FISH, CGH, voire NGS) ne devrait pas être discutable du fait d'un impact opérationnel et pronostique élevé.

### Quel est le rôle du clinicien devant une prolifération mélanocytaire indéterminée ?

À l'inverse, il est important que le dermatologue accepte et comprenne les doutes de son correspondant médecin pathologiste même s'il est plus confortable d'avoir une conclusion formelle. Pour cela, il doit connaître les difficultés diagnostiques histopathologiques en matière de tumeur mélanique. Plutôt que de demander une deuxième lecture systématique (dès que la conclusion reste incertaine), le dermatologue, de son côté, doit se poser la question de l'intérêt opérationnel d'une telle deuxième lecture. Là encore, s'il s'agit d'une lésion intra-épidermique ou fine, d'exérèse complète, l'intérêt d'une deuxième lecture est très limité. Il est important d'expliquer dans ce cas au patient qu'il s'agit d'un diagnostic incertain car difficile mais que, globalement, il est guéri du fait de l'exérèse complète de la lésion et qu'il doit se faire suivre.

En revanche, toute lésion mélanique incertaine épaisse peut bien sûr faire l'objet d'une deuxième lecture et d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La RCP aura en effet pour objectif de mettre en parallèle les arguments cliniques et histologiques permettant une prise en charge optimale du patient même si on reste sur un diagnostic "incertain". Dans certains cas, c'est le dermatologue qui propose

dans les renseignements cliniques une hypothèse diagnostique suspecte ou incertaine du fait de critères cliniques ou dermoscopiques. À son tour, le pathologiste doit toujours chercher une explication à l'inquiétude du clinicien même si la lésion est un *nævus* : inflammation ? lésion composite ? cicatrice ? etc.

### Conclusion

Les incertitudes sont obligatoires tant du côté clinique qu'anatomopathologique, en particulier en matière de tumeur mélanique. La question n'est pas de les cacher mais de les exprimer uniquement en cas d'impact opérationnel. L'utilisation de cette terminologie floride en matière de tumeurs mélaniques est difficile à comprendre pour les cliniciens. Elle devrait être réservée à des dossiers de tumeur mélanique épaisse avec impact opérationnel fort. Et toujours en faisant une conclusion un peu plus développée, explicative et claire disant de quel côté (bénin ou malin) se situe l'incertitude.

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

## Lymphomes cutanés : flashes d'actualité

A. DE MASSON

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les lymphomes cutanés primitifs sont les plus fréquents des lymphomes extra-ganglionnaires, après les lymphomes du tissu lymphoïde associés aux muqueuses. Ces lymphomes cutanés sont caractérisés par une grande hétérogénéité clinique, histologique et évolutive. La caractérisation actuelle des lymphomes cutanés utilise la classification des hémopathies lymphoïdes de l'Organisation mondiale de la santé, actualisée en 2016. Les lymphomes cutanés primitifs sont le plus souvent

de phénotype T et la forme la plus fréquente de lymphome T cutané primitif est le mycosis fongoïde, qui se présente dans la majeure partie des cas au stade précoce par une atteinte cutanée exclusive sous forme de macules et de plaques.

La stadification du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary est définie par l'International Society of Cutaneous Lymphomas (ISCL) et l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force [1], ainsi que les critères de réponse utilisés dans les essais cliniques [2]. L'EORTC a proposé en 2018 une révision des critères de *staging* et de réponse concernant l'atteinte sanguine [3]. Au stade précoce de mycosis fongoïde (stades IA à IIA caractérisés par une atteinte cutanée sous forme de macules et plaques), les traitements à visée dermatologique sont utilisés en première intention. Ils comportent les dermocorticoïdes de classe très forte et la chlorméthine gel disponible en France, qui a récemment obtenu l'AMM. Des essais thérapeutiques concernant d'autres traitements topiques sont en cours, tels que le résiquimod, un agoniste des *Toll-like receptors* (TLR). Lorsque l'atteinte est trop étendue pour les traitements topiques, la photothérapie (photothérapie UVB à spectre étroit et PUVA [psoralène et UVAtérapie]) est utilisée en général en première intention. Les doses cumulées de photothérapie doivent être calculées et limitées en fonction du phototype et du risque de cancer cutané induit.

Quand ces traitements sont inefficaces ou que la maladie est en échappement, il faut envisager les traitements systémiques qui peuvent être associés aux traitements topiques ou à la photothérapie. Ceux-ci comprennent en première ligne l'interféron alpha sous-cutané (débute en général à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine), le méthotrexate à faibles doses (en général 15 à 25 mg/semaine par voie orale ou sous-cutanée) et le bexarotène *per os*. Le bexarotène est un réxinoïde dont la prescription est dans ce cas hors

## Questions flash – Pathologies tumorales

AMM (autorisation de mise sur le marché) puisque l'AMM est pour les lymphomes T cutanés épidermotropes de l'adulte (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary) au stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique. La radiothérapie locale à faible dose peut être utilisée sur les lésions réfractaires et l'électronthérapie corporelle totale à faible dose envisagée pour les atteintes disséminées résistantes aux traitements de première intention, mais la disponibilité faible de cette dernière en France en limite actuellement l'utilisation, bien qu'un essai prospectif randomisé soit en cours de préparation à Paris, Bordeaux, Montpellier, Nantes et Marseille.

Généralement, le traitement des lymphomes T cutanés au stade avancé vise à obtenir une rémission complète en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients jeunes (avant 70 ans) sans comorbidités, et à obtenir un contrôle durable de la maladie et une palliation des symptômes tout en préservant la qualité de vie chez les autres patients. Les lymphomes T cutanés sont caractérisés au stade avancé par des rechutes fréquentes, nécessitant très souvent de multiples lignes thérapeutiques successives, avec souvent une immunodépression cumulée et la survenue d'infections parfois graves. La notion de rapport bénéfice/risque est donc importante à prendre en compte. La décision doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire et l'inclusion dans un essai thérapeutique envisagée si possible.

Au stade de mycosis fongoïde tumoral (stade IIB), les traitements systémiques constitués par l'interféron alpha sous-cutané, le méthotrexate et le bexarotène combinés aux traitements topiques et/ou à la radiothérapie peuvent être tentés en première ligne. En cas d'échec ou d'échappement, le traitement fait en général appel à une monochimiothérapie par doxorubicine liposomale ou gemcitabine, au brentuximab vedotin éventuellement couplé à la bendamus-

tine, à un inhibiteur d'histone désacétylase (romidepsine, actuellement en ATU nominative en France) ou à l'inclusion dans un essai clinique si possible.

Le traitement du mycosis fongoïde érythrodermique (stade III) et du syndrome de Sézary (stade IV) repose en première intention sur la photochimiothérapie extracorporelle (ou photophérèse), éventuellement associée à l'interféron, au méthotrexate ou au bexarotène. Ceux-ci peuvent être tentés seuls en cas d'indisponibilité de la photophérèse. En cas d'échec, une monochimiothérapie par gemcitabine ou doxorubicine, un inhibiteur d'histone désacétylase (romidepsine), ou un traitement par mogamulizumab peuvent être envisagés.

Récemment, deux traitements ont montré leur efficacité dans les lymphomes T cutanés en échec d'un traitement systémique dans des études internationales randomisées de phase III. Le brentuximab vedotin est un anticorps monoclonal anti-CD30 couplé à un poison du fuseau, la monométhyl-auristatine E. La molécule CD30 est un récepteur de la superfamille des récepteurs au TNF (*Tumor necrosis factor*) exprimé par les lymphocytes T et B activés, et par les cellules tumorales de certains lymphomes T cutanés comme le mycosis fongoïde transformé CD30+ ou le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+. Le brentuximab vedotin a montré son efficacité sur la réponse globale prolongée (plus de 4 mois) dans le mycosis fongoïde exprimant CD30 et le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+, par rapport au méthotrexate ou au bexarotène, dans l'étude ALCANZA [4]. Il a actuellement l'AMM dans le lymphome T cutané CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur. Le principal effet secondaire dose-limitant est la neuropathie périphérique qui survient chez 2/3 des patients environ et ne régresse pas toujours à l'arrêt du traitement. L'utilisation du brentuximab

vedotin est donc en général limitée dans le temps et son usage est particulièrement utile pour obtenir une rémission complète en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, par exemple.

Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la molécule CCR4, impliquée dans le *homing* à la peau et exprimée de façon constante par les cellules de Sézary et certaines sous-populations de lymphocytes T régulateurs. Le mogamulizumab a montré son efficacité sur la survie sans progression dans l'étude randomisée ouverte MAVORIC par rapport au vorinostat [5]. En dehors des réactions à l'injection, des effets secondaires auto-immuns ont été observés, parfois à long terme [6]. L'efficacité semble supérieure dans le syndrome de Sézary par rapport au mycosis fongoïde. Une autorisation de mise sur le marché européen a récemment été obtenue dans les lymphomes T cutanés.

Enfin, citons l'anticorps monoclonal thérapeutique anti-KIR3DL2 dont l'efficacité et la tolérance dans les lymphomes T cutanés ont été étudiées dans une étude internationale de phase I [7] et qui est actuellement en phase II.

Chez les patients jeunes sans comorbidités atteints de mycosis fongoïde de stade avancé ou de syndrome de Sézary, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [8] doit être envisagée en rémission complète. L'étude prospective CUTALLO (NCT02520908) sous l'égide du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés et de la Société française de greffes de moelle et thérapie cellulaire, qui regroupent l'ensemble des centres d'allogreffe et de dermatologie en charge de patients atteints de lymphomes cutanés avancés, vise à étudier l'efficacité de l'allogreffe dans ces maladies.

D'autres thérapeutiques telles que les anti-CD47, l'anti-miR-155 ou le duvé-

lisib sont actuellement à l'étude dans ces maladies.

En conclusion, l'inclusion des patients atteints de lymphomes T cutanés dans des essais cliniques est une priorité, afin de permettre l'amélioration des connaissances sur la physiopathologie et les traitements de ces maladies rares.

## BIBLIOGRAPHIE

1. OLSEN E, VONDERHEID E, PIMPINELLI N *et al.* Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007;110:1713-1722.
2. OLSEN EA, WHITTAKER S, KIM YH *et al.* Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*, 2011; 29:2598-2607.
3. SCARISBRICK JJ, HODAK E, BAGOT M *et al.* Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer*, 2018; 93:47-56.
4. PRINCE HM, KIM YH, HORWITZ SM *et al.* Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017; 390:555-566.
5. KIM YH, BAGOT M, PINTER-BROWN L *et al.* Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018; 19:1192-1204.
6. BONNET P, BATTISTELLA M, ROELENS M *et al.* Association of autoimmunity and long-term complete remission in patients with Sézary syndrome treated with mogamulizumab. *Br J Dermatol*, 2019;180:419-420.
7. BAGOT M, PORCU P, MARIE-CARDINE A *et al.* IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2

monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2019;20:1160-1170.

8. DE MASSON A, BEYLOT-BARRY M, BOUAZIZ JD *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica*, 2014;99:527-534.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants: Kyowa Kirin, Recordati Rare Diseases, Therakos.

## Les tumeurs cutanées malignes de l'enfant

### S. FRAITAG

Service d'Anatomo-pathologie, Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

Les tumeurs cutanées malignes (TCM) sont bien plus rares chez l'enfant que les tumeurs bénignes et les hamartomes, représentant 1,4 % de l'ensemble des tumeurs. 2/3 sont primitives et 1/3 sont métastatiques avec, par ordre de fréquence, le rhabdomyosarcome, les leucémies et le neuroblastome [1]. Leur répartition est variable selon les tranches d'âge: les tumeurs malignes sont plus fréquentes chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'enfant. Dans la période néonatale, on rencontre en majorité des leucémies (LA), suivies d'histiocytoses langerhansiennes, de métastases de neuroblastomes, de tumeurs rhabdoïdes et de rhabdomyosarcomes [2]. C'est le plus souvent une urgence diagnostique et les lésions cutanées peuvent être révélatrices de la maladie. Chez l'enfant prépubère, les tumeurs malignes les moins rares sont les sarcomes et les lymphomes; le mélanome est très rare.

En période néonatale, une éruption papulo-nodulaire d'apparition explosive de couleur bleutée ou violacée ou

un aspect de *blueberry muffin syndrome* orientent vers une LA ou un neuroblastome, une tumeur à consistance dure et surface mamelonnée vers un sarcome. La notion d'une génodermatose prédisposant aux tumeurs chez un "grand" doit faire éliminer une TCM. Face à une tumeur de diagnostic non évident, il convient de faire une biopsie en prévoyant, en plus du fragment fixé, un fragment frais pour la congélation afin de pouvoir réaliser d'éventuelles études cytogénétiques (FISH, CGH array, RNAseq).

>>> Les sarcomes chez le nouveau-né et le nourrisson sont le plus souvent des sarcomes de haut grade comme le fibrosarcome infantile/congénital (**fig. 1**), la tumeur rhabdoïde, le rhabdomyosarcome. Mais le dermatofibrosarcome (DFS) congénital existe aussi. Il est extrêmement trompeur cliniquement et histologiquement. Chez le grand, on rencontre plutôt des sarcomes de bas grade, certains étant propres à cet âge comme la tumeur fibrohistiocytaire plexiforme, l'histiocytome fibreux angiomatoïde, le DFS avec sa variante juvénile qui est le fibroblastome à cellules géantes. Les sarcomes de haut grade (rhabdomyosarcome, sarcome épithélioïde, synovialosarcome, sarcome fibromyxioïde de bas grade, tumeur maligne des gaines nerveuses...) sont plus rares et de diagnostic toujours difficile. Ils nécessitent des techniques complémentaires de cytogénétique basées sur le fait qu'il existe des anomalies moléculaires récurrentes



Fig. 1 : Fibrosarcome congénital.

## Questions flash – Pathologies tumorales

et parfois spécifiques dans la majorité des sarcomes (transcrit de fusion ETV6-NTRK3 dans le fibrosarcome infantile, COL1A1-PDGFB dans le DFS) et une relecture systématique par des experts (RePps pédiatrique).

Les hématomies chez le nouveau-né et le nourrisson sont essentiellement les leucémies myélo/monoblastiques. Les lésions cutanées sont souvent révélatrices et leur diagnostic est urgent. Chez l'enfant, les lymphomes les plus fréquents sont, comme chez l'adulte, le mycosis fongoïde (MF) suivi de la papulose lymphomatoïde. Il ne faut pas passer à côté d'un lymphome lymphoblastique, souvent situé sur l'extrémité céphalique, qui peut révéler une LA lymphoblastique et constitue une urgence diagnostique. Le lymphome B mature ne se voit quasiment pas, excepté quelques cas de lymphomes de la zone marginale chez l'adolescent. Le diagnostic de MF est souvent retardé chez l'enfant car les lésions sont trompeuses, hypopigmentées, plus souvent CD8 + et peuvent être confondues avec un vitiligo ou un pityriasis lichénoïde.



Fig. 2: Mélanome spitzoïde chez l'enfant (© Dr S. Guero).

>>> **Les mélanomes** sont très rares. Schématiquement, avant 10 ans on observe des mélanomes associés à des naevus congénitaux de grande taille (NCG) et des mélanomes spitzoïdes qui ne sont jamais associés à un quelconque facteur de risque (fig. 2). Il n'y a pas de mélanome d'extension superficielle (SSM). À partir de la puberté, on observe les mélanomes de type adulte, essentiellement des SSM, avec les facteurs de risques habituels, plus rarement des mélanomes spitzoïdes et associés à des NCG. Chez l'enfant, le diagnostic est toujours extrêmement difficile et néces-

site une relecture par un expert souvent associée à des techniques d'immunohistochimie et de biologie moléculaire complémentaires.

>>> Quant aux **tumeurs épithéliales malignes**, elles ne se voient que sur des terrains prédisposants (*Xeroderma pigmentosum*, nævomatose baso-cellulaire, albinisme, épidermolyse bulleuse héréditaire dystrophique...) et jamais chez le nourrisson, mais plutôt à partir de la période prépubertaire.

### BIBLIOGRAPHIE

1. OROZCO-COVARRUBIAS ML, TAMAYO-SANCHEZ L, DURAN-MCKINSTER C *et al.* Malignant cutaneous tumors in children. *J Am Acad Dermatol*, 1994;30;243-249.
2. HART I. Cutaneous metastases in neonates: a review. *Pediatr Dermatol*, 2011; 28:85-93.

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