

Dans la presse internationale

Olivier Dereure

CHU de Montpellier, Hôpital Saint-éloi
o-dereure@chu-montpellier.fr

Acide tranexamique oral dans le traitement du mélasma modéré à sévère : une étude randomisée en double aveugle contre placebo

Comme chacun sait, le mélasma est un trouble pigmentaire acquis des zones photo-exposées et en particulier du visage qui atteint surtout les femmes déjà naturellement pigmentées et qui est particulièrement difficile à traiter. Par ailleurs, les études contrôlées sont rares dans cette affection. L'acide tranexamique par voie orale a été crédité de quelques succès dans des études non contrôlées en Asie. Le rationnel de son utilisation a d'abord été basé sur l'observation que des patients utilisant ce produit pour les indications habituelles (syndromes hémorragiques mineurs, ménorragies) présentaient une amélioration des lésions pigmentées. Ultérieurement, il a été démontré que cette molécule interfère probablement effectivement avec les mécanismes de la pigmentation par une diminution de l'activité de la tyrosinase dans les mélanocytes, peut-être par une réduction de production de facteur de croissance fibroblastique (FGF) et des prostaglandines succédant au blocage de la conversion du plasminogène en plasmine (FGF et prostaglandines sont en effet des stimulants puissants de l'activité mélanocytaire).

Il restait bien sûr à apporter une démonstration méthodologiquement plus correcte par un essai randomisé en double aveugle contre placebo, ce qui a donc été réalisé par une étude multicentrique et multinationale associant des auteurs américains et australiens. Les patients étaient essentiellement des femmes d'origine hispanique, au nombre de 44 (dont 39 ont terminé l'essai) et atteint(e)s de mélasma considéré comme modéré à sévère. Ils/elles ont reçu 250 mg deux fois par jour d'acide tranexamique ou un placebo pendant trois mois associé à un écran solaire suivi de trois mois de traitement par écran solaire uniquement. Le critère de jugement était basé sur un score validé le Modified Melasma Area and Severity Index.

Les résultats sont sans ambiguïté avec une réduction de 49 % du score de sévérité à trois mois dans le groupe de l'acide tranexamique *versus* 18 % dans le groupe placebo, avec des résultats encore meilleurs quand le mélasma était considéré comme sévère.

Les résultats montrent une réduction de 49 % du score de sévérité à trois mois dans le groupe de l'acide tranexamique versus 18 % dans le groupe placebo

Toutefois, ce résultat avait tendance à se dégrader quelque peu trois mois après la fin du traitement oral puisque la réduction du score n'était plus que de 26 % à ce moment-là. Aucun effet indésirable sévère n'a été noté ; les effets indésirables étaient essentiellement notés dans le groupe traité (gastro-intestinaux, modifications menstruelles, céphalées myalgies).

Il s'agit probablement d'un traitement d'avenir mais associé à une photoprotection et dans certains cas à une prise en charge par des moyens physiques notamment par laser. Le problème essentiel est celui du caractère peut-être temporaire de l'amélioration obtenue et il faudra donc élaborer une doctrine d'emploi adaptée qui pourrait être des séquences de traitement « on/off » en cas de réapparition de la pigmentation malgré des mesures préventives telles que la photoprotection et la suppression des facteurs favorisants. Un traitement permanent serait probablement plus difficile à proposer.

Référence :

Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L Jr., *et al.* Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol* 2018 ; 78 : 363-369.

Syndrome de Sweet : quels sont les éléments qui doivent orienter vers une association avec une néoplasie ?

Le syndrome de Sweet ou dermatose fébrile aiguë à neutrophiles est très bien connu des dermatologues, de même que son association potentielle avec des maladies prolifératives au premier rang desquels des hémopathies en particulier myéloïdes mais également tout un spectre de tumeurs solides. La recherche systématique d'une néoplasie peut être proposée mais il serait sans doute plus rationnel de se baser sur des arguments cliniques prédictifs d'une telle association. C'est l'objectif de cette étude rétrospective de 83 patients vus dans un centre américain de référence (tertiaire), étude qui a identifié un certain nombre d'éléments cliniques, biologiques et histologiques et analysé leur association ou non avec la présence d'une néoplasie associée.

La répartition était la suivante : 30 % de formes classiques non associée à une néoplasie, 44 %

associées à une néoplasie ce qui représente un chiffre plus important qu'attendu (dont une majorité de leucémies aiguës myéloblastiques comme attendu, présentes chez 29 % des patients ce qui est quand même considérable) et 24 % induites par un médicament mais dans la très grande majorité des cas dans un contexte de néoplasie (filgrastim surtout, facteur de croissance hématopoïétique considérée comme responsable dans 29 % des cas).

Finalement, 68 % des cas étaient associés à une néoplasie d'une façon ou d'une autre, soit directement, soit par l'intermédiaire d'une prise médicamenteuse, ce qui est nettement plus important que dans d'autres études et il n'est pas impossible qu'un biais de recrutement se soit glissé dans cette série.

68 % des cas étaient associés à une néoplasie soit directement soit par l'intermédiaire d'une prise médicamenteuse

En ce qui concerne les facteurs prédictifs de la présence d'une néoplasie sous-jacente, les résultats sont cohérents avec certaines études antérieures mais pas pour tous les critères. En effet, absence d'arthralgies, anémie, thrombocytopenie, leucopénie, présence de lésions sous-cutanées et un aspect histopathologique plutôt histiocytoïde étaient significativement plus souvent observés quand le syndrome de Sweet était associé à une néoplasie. En revanche, il n'y avait pas de lien avec l'âge notamment élevé, l'aspect vésiculobulleux ou la distribution topographique des lésions alors que, notamment, la présence de zones vésiculobulleuses avait été clairement liée à la présence d'une néoplasie notamment hématologique dans des études antérieures. La présence d'une pathergie était également plus fréquente en cas de néoplasie sous-jacente mais sans différence significative.

Rappelons que dans le passé d'autres éléments prédictifs d'une association avec une maladie tumorale ont également été identifiés tels que par exemple une atteinte viscérale sous la forme d'abcès aseptiques, notamment hépatiques, spléniques, osseux, etc.

Par ailleurs en cas de doute persistant il est souhaitable de réitérer les analyses biologiques mais le rythme et la durée de cette surveillance ne sont pas formalisés.

Référence :

Nelson CA, Noe MH, McMahon CM, *et al.* Sweet syndrome in patients with and without malignancy : A retrospective analysis of 83 patients from a tertiary academic referral center. *J Am Acad Dermatol* 2018 ; 78 : 303-309.

Caractéristiques cliniques, échographiques et dermoscopiques des mélanomes chez l'enfant et adolescent

Il ne s'agit peut-être pas là d'une grande nouveauté mais cette série rétrospective d'origine américaine de 52 cas de mélanomes diagnostiqués chez l'enfant et l'adolescent (mélanomes « pédiatriques » – MP) ne manque pas d'un certain intérêt. Elle nous rappelle que les MP ne représentent que 4 % de l'ensemble des mélanomes et qu'ils sont 10 fois plus fréquents entre 15 et 19 ans qu'entre 5 et 9 ans.

Ils peuvent être divisés en formes spitzoïdes (minoritaires et plus précoces, en général sur les membres sous la forme de papulo-nodules achromiques, sans phénotype à risque et plutôt de novo sans nævus associé ni pré-existant) et non spitzoïdes (plus tardifs, ressemblant cliniquement à des SSM et donc de « type adulte », souvent associés à des nævus pré-existants et à un phénotype à risque).

Les mélanomes pédiatriques sont 10 fois plus fréquents entre 15 et 19 ans qu'entre 5 et 9 ans

La dermoscopie est pertinente car elle retrouve le plus souvent des éléments inquiétants mais montre des aspects différents dans les deux sous-groupes avec notamment un patron vasculaire et des stries brillantes de couleur blanchâtre dans les formes spitzoïdes.

Les critères ABCD utilisés chez l'adulte ne s'appliquent en général pas mais peuvent être remplacés par des critères adaptés aux formes pédiatriques où A = lésion Amélanique, B = lésion saignotante en « Bosse », C = Coloration uniforme et D = lésion de novo de tout Diamètre, même si ces critères sont surtout intéressants pour les formes spitzoïdes.

Les auteurs rappellent qu'il s'agit tout de même d'un diagnostic rare, retenu sur environ 1/1000 des lésions suffisamment inquiétantes pour mériter une biopsie exérèse et que la grande majorité des dermatologues n'en rencontreront jamais au cours de leur exercice professionnel. Ceci ne doit toutefois pas conduire à baisser la garde ni le niveau de vigilance en particulier pour les lésions évolutives où la règle doit être la même que chez l'adulte même si elle est plus difficile à interpréter dans un contexte de croissance en général et des nævus en particulier.

Référence :

Carrera C, Scope A, Dusza SW, *et al.* Clinical and dermoscopic characterization of pediatric and adolescent melanomas: Multi-center study of 52 cases. *J Am Acad Dermatol* 2018 ; 78 : 278-288.

Les algorithmes peuvent-ils faire aussi bien que les dermatologues ?

Question pertinente s'il en est compte tenu de la réduction drastique annoncée du nombre de dermatologues en général et en France en particulier et qui n'est pas sans rappeler les résultats fracassants d'une étude publiée en 2017 dans le prestigieux journal *Nature* et qui établissait que des algorithmes de type « réseaux neuronaux » faisaient aussi bien sinon mieux que les dermatologues pour détecter précocement les mélanomes.

Les auteurs essentiellement américains de cet article livrent une étude assez similaire basée sur l'analyse de 100 images numérisées de dermoscopie de lésions pigmentées (mélanomes, nævus et lentigines) issues d'une base de données internationale, par des algorithmes individuels conçus par 25 équipes différentes. Les résultats individuels « prédictifs » automatisés de ces différents algorithmes sur l'identification de ces lésions (dont la nature était connue à l'avance) ont ensuite été combinés de différentes façons, sous la forme d'algorithmes de fusion en mode « apprenant » ou « non apprenant » et comparés aux résultats obtenus par 8 dermatologues ; les résultats étaient exprimés en termes de spécificité et sensibilité en particulier vis-à-vis du diagnostic correct de mélanome.

Les résultats sont impressionnants et il apparaît clairement qu'un algorithme de fusion basé sur 16 algorithmes individuels fait mieux que la plupart des dermatologues sur l'analyse de ces 100 lésions. En effet, la sensibilité et la spécificité moyennes des dermatologues concernant le diagnostic de mélanome étaient de 82 et 59 % respectivement ;

à 82 % de sensibilité, la spécificité du meilleur algorithme de fusion était plus importante que celle des dermatologues (76 % vs. 59 %) tandis que le meilleur algorithme individuel ne faisait pas beaucoup mieux (62 vs. 59 %). L'aire sous la courbe ROC (courbe qui lie et associe sensibilité et spécificité) était également plus importante avec le meilleur algorithme de fusion que pour les dermatologues ce qui est une autre façon d'exprimer la performance de la machine vs. humain.

Bien entendu, l'interprétation de ces données doit rester prudente : des lésions beaucoup plus banales et de pratique courante ne faisaient pas partie des images analysées (et là l'expertise du dermatologue humain est très forte !) et les images étaient analysées sans aucune notion d'histoire clinique alors que cette dernière est un élément capital du raisonnement (critère « E » notamment de la règle ABCDE).

N'empêche que ces résultats sont impressionnants et que l'avenir verra sans doute la promotion de ce type d'algorithmes pour aider nos collègues en particulier de médecine générale. Mais attention aux arrière-pensées : il faudra bien sûr continuer à former des dermatologues ! Ne serait-ce que pour éduquer les ordinateurs...

Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.



Référence :

Marchetti MA, Codella NCF, Dusza SW, *et al.* ; International Skin Imaging Collaboration. Results of the 2016 International Skin Imaging Collaboration International Symposium on Biomedical Imaging challenge : Comparison of the accuracy of computer algorithms to dermatologists for the diagnosis of melanoma from dermoscopic images. *J Am Acad Dermatol* 2018 ; 78 : 270-277.