

SpeedPso

Compte rendu de la soirée du 16 mai 2017 Sous l'égide de l'association RESOPSO

Rédaction : Dr Simon JACOBELLI



Les données présentées dans ce numéro sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

SpeedPso

Compte rendu de la soirée du 16 mai 2017



S. JACOBELLI
Cabinet libéral, MONTESSON.
Attaché à l'Hôpital Necker, PARIS.

La réunion SpeedPso qui a eu lieu le 16 mai 2017 a réuni, comme désormais depuis 7 ans, de nombreux dermatologues hospitaliers et libéraux impliqués dans la prise en charge du psoriasis mais aussi d'autres dermatoses inflammatoires comme la maladie de Verneuil. En effet, à l'initiative de l'association RESOPSO, la thématique s'élargit chaque année pour couvrir plus largement des pathologies partageant des mécanismes physiopathologiques communs. Une grande place a été accordée cette année à la thérapeutique puisque de nouvelles AMM ont été obtenues récemment pour deux nouvelles biothérapies et une molécule immunomodulatrice, qui viennent compléter l'arsenal thérapeutique dans le psoriasis.

Quelle molécule pour quel patient ? Quand initier un traitement biologique ? Quelles sont les nouvelles données de tolérance des traitements systémiques et biologiques, en particulier pour le risque carcinologique ? Autant de situations que les orateurs de cette soirée ont permis d'éclaircir grâce à des exposés courts et didactiques, parfaitement illustrés par une iconographie et une bibliographie de qualité.

Enfin, cette soirée a été l'occasion de préciser le cadre et les modalités des prescriptions "hors AMM", et de nous rappeler que toute prescription d'un médecin, dont la liberté est parfaitement reconnue, engage sa responsabilité.



Les membres du comité scientifique de RESOPSO remercient l'ensemble des participants de cette soirée, en particulier les orateurs, et espèrent que ce rendez-vous annuel SpeedPso continuera à être un moment d'échange et de partage d'expériences. Merci au laboratoire Janssen-Cilag pour sa participation à la réalisation de ce numéro spécial de *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans ce compte rendu.

Psoriasis de l'enfant : pourquoi ne pas avoir peur de traiter ?

D'après la communication du Dr Emmanuel Mahé (Hôpital Victor Dupouy, Argenteuil).

Le psoriasis de l'enfant est souvent pris en charge tardivement. Ce retard est préjudiciable car le retentissement chez l'enfant est multiple : physique, familial, social, scolaire, parfois source de stigmatisation, plus rarement sexuel. Il doit être recherché par un interrogatoire approprié pour évaluer au mieux le retentissement sur la qualité de vie.

Pour traiter un psoriasis chez un enfant, le critère "temps" est primordial et incomparable à celui des adultes. L'âge est à prendre en compte : traiter un adolescent peut être une urgence thérapeutique, surtout si un effet rapide peut lui permettre de passer des vacances moins inconfortables (**fig. 1**). De même, un enfant d'âge scolaire en période d'apprentissage d'acquisitions majeures nécessitera une attention particulière. Un nourrisson pauci-symptomatique peut, en revanche, justifier d'une abstention thérapeutique (**fig. 2**).



Fig. 1 : Psoriasis en plaques étendu chez une adolescente : urgence thérapeutique.



Fig. 2 : Psoriasis chez un nourrisson asymptomatique : abstention thérapeutique à discuter.

Traiter tôt ne modifie pas l'évolution ultérieure du psoriasis car le début dans l'enfance n'est pas associé au rhumatisme psoriasique, à la fréquence des comorbidités ni à la sévérité à l'âge adulte [1]. Cependant, la précocité d'un traitement pourrait limiter le retentissement social ultérieur à l'âge adulte.

La tolérance des traitements est excellente à moyen et long terme, bien meilleure que chez l'adulte. L'enfant est sain, le choix thérapeutique n'est pas modulé par l'existence de comorbidités, d'addictions, d'états pathologiques particuliers comme chez l'adulte. L'observance est généralement très bonne même si elle est conditionnée au soutien des parents. La toxicité doit être bien évaluée car les enfants ne vont pas exprimer un inconfort de la même façon (par exemple, une chéilite sous acitrétine, des troubles digestifs sous méthotrexate [MTX]) et "subiront" toujours plus un traitement que l'adulte.

On peut utiliser l'acitrétine sans arrière-pensée pour un risque ostéo-articulaire qui est inexistant aux doses utilisées mais pas chez les jeunes filles après un certain âge en raison du risque

térogène qu'il faut anticiper même très jeune. Le MTX, même au long cours, la ciclosporine, et l'étanercept dont les données à 5 ans chez l'enfant sont rassurantes, font partie des options thérapeutiques, seuls ou en combinaison [2]. En tenant compte du critère "temps", le MTX seul, avec des scores PASI 75 de 40 % à S36 [2], ne paraît pas adapté à la situation d'un adolescent psoriasique en urgence thérapeutique.

Dans la majorité des cas où une efficacité nette et rapide est nécessaire, la ciclosporine est le traitement de 1^{er} choix. Son délai d'action est court (1 mois), inférieur aux autres systémiques et biothérapies (1-3 mois). Elle est facilement maniable car elle peut être débutée immédiatement tout en réalisant le bilan préthérapeutique chez des sujets sains, d'emblée à forte dose. Cette option est conseillée chez l'enfant, au risque d'une moins bonne tolérance initiale, dans le but d'avoir une efficacité optimale rapide puis de chercher la dose minimale efficace au lieu de faire des paliers de 3 mois comme chez l'adulte.

BIBLIOGRAPHIE

1. MAHÉ E, MACCARI F, BEAUCHET A *et al.* Childhood-onset psoriasis : association with future cardiovascular and metabolic comorbidities. *Br J Dermatol*, 2013;169:889-895.
2. VAN GEEL MJ, OOSTVEEN AM, HOPPENREIJS EP *et al.* Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis : Long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatol Treat*, 2015;26:406-412.

À partir de quelle sévérité est-il légitime de prescrire un traitement systémique dans le psoriasis ?

D'après la communication du Dr Anne-Claire Fougerousse (Hôpital Bégin, Saint-Mandé).

Le consensus européen de 2011 [1] a défini comme modérés à sévères les psoriasis dont le score DLQI est > 10 quels que soient les autres scores, ou ceux avec DLQI ≤ 10 mais BSA ou PASI > 10 . Ces formes relèvent donc d'un traitement par photothérapie, systémique conventionnel ou biologique (**fig. 3**). Toutes les autres formes,

peuvent être traitées localement ou par photothérapie sur des cas réfractaires. Pour certains groupes américains [2], les critères de surface sont beaucoup plus stricts car la limite de BSA pour l'indication d'un systémique est de 5 %.

Le DLQI apparaît donc comme un critère majeur de choix thérapeutique, supérieur aux autres critères objectifs

quantitatifs, qui ne reflètent que partiellement la sévérité de la pathologie.

Dans certains cas particuliers, les scores BSA et PASI peuvent être mis en défaut : atteinte des zones visibles, du cuir chevelu étendue, génitale (**fig. 4**), palmoplantaire, unguéale ≥ 2 ongles (**fig. 5**), prurit important, plaque unique récalcitrante.



Fig. 3 : Psoriasis en plaques sévère (PASI, BSA et DLQI > 10) : indication à un systémique conventionnel ou à une biothérapie.



Fig. 4: Psoriasis vulvaire. Bien que les scores objectifs de surface BSA et PASI soient faibles et le DLQI < 10, ces formes peuvent justifier d'un traitement systémique comme le méthotrexate.

Dans ces formes où les scores de surface sont faibles mais le DLQI souvent élevé, le psoriasis peut être classé comme modéré à sévère et justifier alors d'un systémique [1].

L'efficacité du traitement se fera donc sur le DLQI: une étude de 2015 [3] sur des psoriasis de PASI faibles (≤ 6) a montré une diminution du DLQI nettement plus importante à 1 an dans le groupe traité par systémiques (Δ DLQI: 6,8) versus celui traité localement ou par photothérapie (Δ DLQI: 0,58).

En plus des formes modérées à sévères objectives (PASI ou BSA ou DLQI > 10), il ne faut donc pas hésiter à étendre l'indication d'un traitement systémique aux localisations particulières et aux

psoriasis légers en échec des traitements locaux.

BIBLIOGRAPHIE

1. MROWIETZ U, KRAGALLE K, REICH K *et al.* Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*, 2011;303:1-10.
2. PARISER DM, BAGEL J, GELFAND JM *et al.* National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol*, 2007;143:239-242.
3. MERMIN D, BOURSAULT L, MILPIED B *et al.* DLQI as a major criterion for introduction of systemic agents in patients with mild psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30: 1961-1964.



Fig. 5: Psoriasis palmoplantaire et unguéal résistant aux traitements locaux, PASI et BSA < 10, DLQI > 10: indication au méthotrexate.

Que savons-nous en 2017 de la tolérance à long terme des traitements systémiques du psoriasis ?

D'après la communication du Dr Jeremy Gottlieb (Hôpitaux Saint-Louis – Lariboisière, Paris et Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre).

Les **traitements systémiques anciens** font toujours l'objet de publications sur leur tolérance. Les données sur le méthotrexate (MTX) concernent essentiellement les toxicités pulmonaire et hépatique dans des études incluant de grands effectifs de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et/ou de psoriasis. Dans une méta-analyse [1], les événements imputables au MTX étaient relativement rares : 0,43 % de pneumopathies, 3,7 % de toxicité hépatique imposant l'arrêt du traitement et 5,2 % de cytopénies. Dans une autre méta-analyse

ayant enrôlé plus de 13 000 patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique ou de PR traités par MTX, le risque relatif (RR) de cytolysé hépatique était de 2,19 mais aucun surrisque d'atteinte hépatique grave (insuffisance hépatique, cirrhose) n'a été rapporté [2]. Les mêmes auteurs, dans une nouvelle méta-analyse incluant également des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), ne montraient pas de surrisque pulmonaire infectieux ou toxique sous MTX (RR = 1,03) [3]. Le MTX reste donc une molécule globale-

ment rassurante en pratique clinique ; ses données de tolérance et de sécurité sont désormais nombreuses et concordantes.

Concernant l'acitrétine, les données de tolérance sur le risque osseux (ostéoporose, risque fracturaire ou calcifications vertébrales) sont rassurantes. La ciclosporine, connue pour sa toxicité rénale et son risque d'induction d'une hypertension artérielle, est globalement bien tolérée chez l'enfant et les jeunes adultes indemnes de comorbidités. Elle pourrait être utilisée dans des schémas

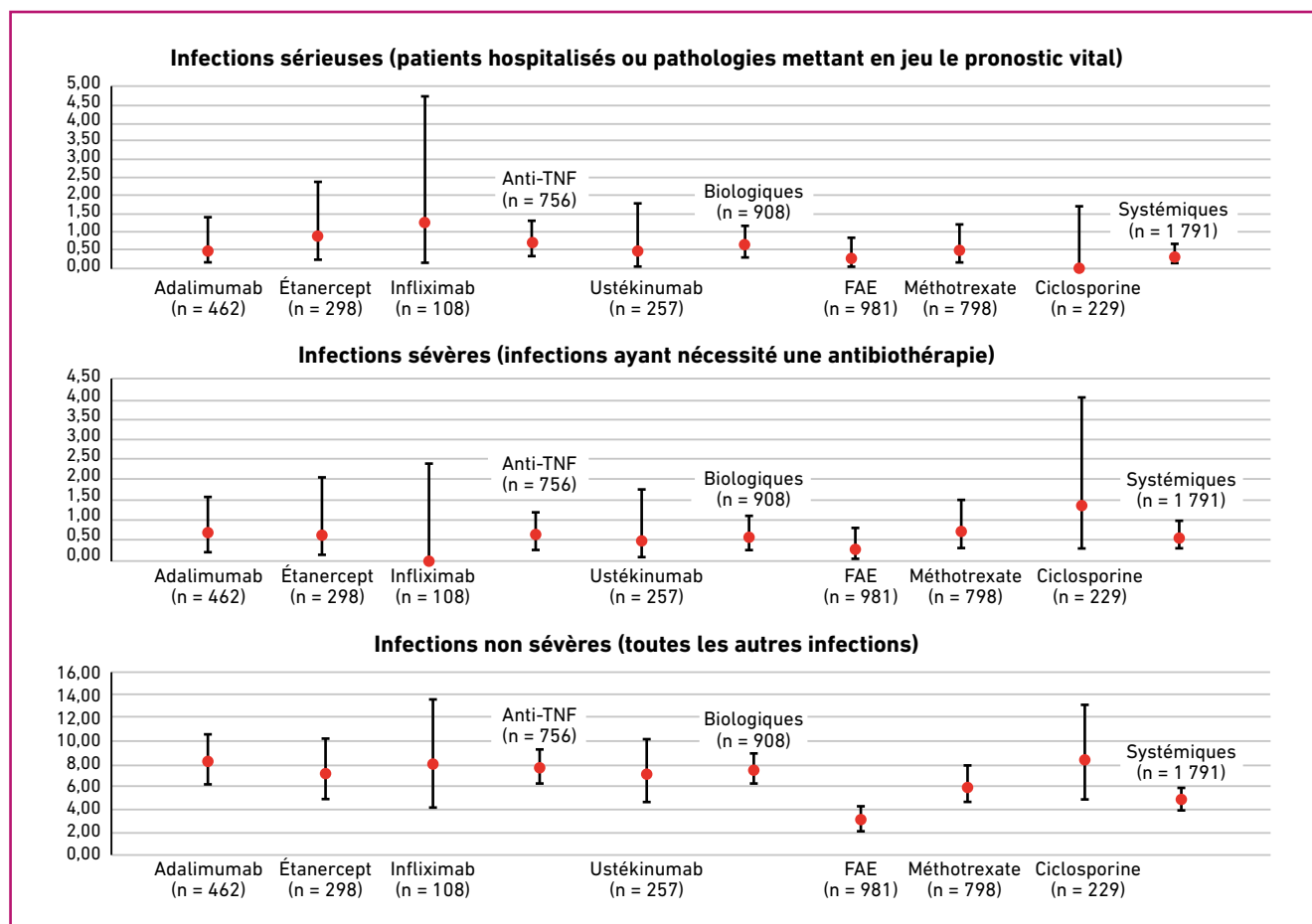


Fig. 6 : Risque infectieux sous systémiques conventionnels et biothérapies. FAE : esters d'acide fumarique. Modifié d'après [5].

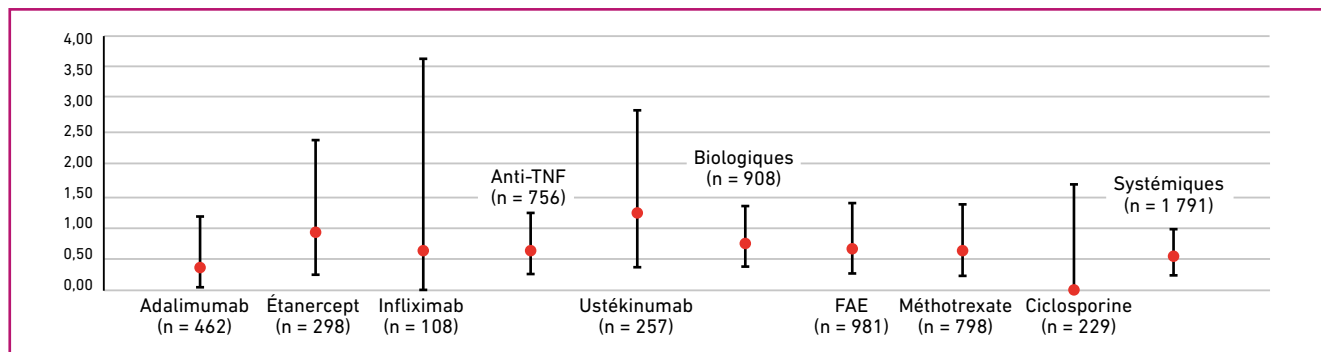


Fig. 7 : Risque d'événements cardiovasculaires sous systémiques conventionnels et biothérapies. FAE : esters d'acide fumarique. D'après [5].

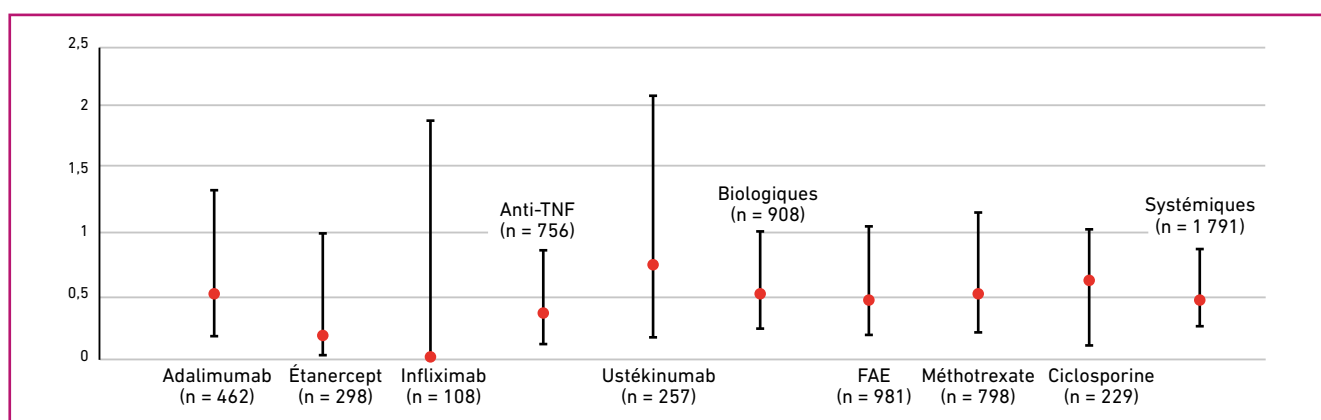


Fig. 8 : Risque de néoplasies incluant les mélanomes cutanés sous systémiques conventionnels et biothérapies. FAE : esters d'acide fumarique. D'après [5].

combinés rotationnels comme dans une étude de 2017 [4], en alternance avec le MTX par séquences de 3 mois sur 2 ans.

Pour les biologiques, les données de tolérance à 5 ans issues des bases de registres psoriasis PsoBest (Allemagne) [5] et DermBio (Danemark) [6] montrent, quelle que soit la molécule, un risque infectieux global comparable à celui des traitements systémiques et inférieur à celui de la cyclosporine. Le nombre d'infections sérieuses paraît cependant légèrement supérieur avec l'infliximab (fig. 6).

Les effets secondaires cardiovasculaires graves (MACE) définis par les infarctus du myocarde, les insuffisances cardiaques, les décès cardiovasculaires, les syndromes coronaires aigus, les accidents ischémiques transitoires et les accidents vasculaires cérébraux sont

comparables à ceux rapportés avec les traitements conventionnels. Ils seraient légèrement moins fréquents avec les anti-TNF α (fig. 7).

Enfin, les risques d'induction de néoplasies, y compris les mélanomes et les tumeurs cutanées non mélanomiques, sont également comparables à ceux observés sous traitements systémiques (fig. 8).

BIBLIOGRAPHIE

- SALLIOT C, VAN DER HEIJDE D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*, 2009;68:1100-1104.
- CONWAY R, LOW C, COUGHLAN RJ *et al*. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis Rheum*, 2015;45:156-162.
- CONWAY R, LOW C, COUGHLAN RJ *et al*. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2015;350:h1269.
- CHOI CW, KIM BR, OHN J *et al*. The Advantage of Cyclosporine A and Methotrexate Rotational Therapy in Long-Term Systemic Treatment for Chronic Plaque Psoriasis in a Real World Practice. *Ann Dermatol*, 2017; 29:55-60.
- REICH K, MROWIETZ U, RADTKE MA *et al*. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res*, 2015;307:875-883.
- GNIADOCKI R, BANG B, BRYLD LE *et al*. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*, 2015;172:244-252.

Quelle place pour les nouveaux traitements commercialisés ?

D'après la communication du Dr Josiane Parier (Hôpital Saint-Louis, Paris).

Trois nouvelles molécules ont été commercialisées en 2016 dans le psoriasis modéré à sévère :

>>> Deux sont des biothérapies anti-IL17 ayant obtenu l'AMM en cas d'échec, contre-indication ou intolérance à au moins 2 parmi les 4 traitements systémiques conventionnels (acitrétine incluse) : le sécukinumab (SCK), injectable par voie sous-cutanée mensuellement après un traitement d'attaque hebdomadaire de 1 mois, et l'ixékizumab (IXZ), même voie mais bimensuel pendant 3 mois puis mensuel.

Ils sont prescrits sur ordonnance d'exception et la prescription initiale doit être hospitalière. Ils sont remboursés à 65 %. Aucune étude n'a comparé les deux molécules face à face mais leur efficacité apparaît comparable, rapide, importante et durable. Les scores PASI 90/100 sont élevés pour le SCK (79/44 %) à S16 *versus* ustékinumab (58/28 %) et l'efficacité persistante à 1 et 4 ans [1]. Ils le sont également pour l'IXZ (66/33 %) chez des patients naïfs ou déjà traités par biologiques, supérieurs à l'éta nercept et l'ustékinumab [2]. Ces anti-IL17 sont aussi efficaces dans les localisations difficiles comme le cuir chevelu, les ongles (50 % de réponse complète à 1 an sous IXZ), l'atteinte palmo-plantaire (44 % de blanchiment sous SCK). Les réponses ACR20 dans le rhumatisme psoriasique sont élevées, comparables aux autres biologiques de référence mais seul le SCK a obtenu l'AMM dans les formes périphériques et axiales, seul ou en association avec le MTX.

Dans des études randomisées comparatives, la tolérance des anti-IL17 est similaire au placebo et au comparateur actif sauf pour l'incidence des infections candidosiques (2,1 à 3,3 %) et des voies aériennes supérieures. Il existe aussi un risque de neutropénie modérée (2 %),

très rarement sévère (0,2 %), et d'induction ou aggravation de MICI (1,1 à 1,9/1 000 patients-années). La grossesse est contre-indiquée et une contraception est donc nécessaire de manière prolongée. Le coût de ces traitements est à prendre en compte car proche de 18 000 € la 1^{re} année puis 13-14 000 € les suivantes.

Les anti-IL17 doivent donc être réservés aux psoriasis sévères nécessitant un blanchiment rapide.

>>> La 3^e molécule, l'apremilast (APM), est un immunomodulateur oral, inhibiteur de la phosphodiesterase 4, ayant obtenu l'AMM dans le psoriasis modéré à sévère en échec, contre-indication ou intolérance aux traitements systémiques (hors acitrétine). Il peut être prescrit par un dermatologue de ville et est remboursé à 30 %. Son efficacité est modeste dans le psoriasis en plaques [3] (PASI 75 à S16 de 30 %), comparable à celle de l'acitrétine mais inférieure à celle du MTX et des biologiques dont l'éta nercept auquel il a été comparé. Ces résultats sont à relativiser car les études concernaient des psoriasis sévères (BSA et PASI élevés) dont 1/3 avaient déjà bénéficié de biologiques. Son action apparaît cependant intéressante dans des localisations difficiles comme le cuir chevelu (35 %), les ongles (65 % NAPS1 50 à 1 an), palmo-plantaire (48 % de blanchiment à S16). Dans le rhumatisme psoriasique, l'APM a l'AMM seul ou en association à un traitement de fond (32-40 % d'ACR20 *versus* 19 % dans le groupe placebo).

La tolérance est bonne mais le patient doit être prévenu du risque de troubles digestifs (nausées, diarrhées) dans 15 % des cas au début du traitement, nécessitant une augmentation lente et progressive des doses, ainsi que d'une perte pondérale (5 % des cas, moyenne de 2 kg).

Aucun bilan préthérapeutique ni suivi n'est nécessaire. La grossesse est contre-indiquée et la demi-vie est très courte.

Une alerte de pharmacovigilance a pointé le risque de symptômes dépressifs sous APM (65 dépressions/5 suicides pour 105 000 patients) [4]. Ces données sont à relativiser en les comparant à l'incidence des suicides en France (16,2/100 000). Il convient donc de prévenir les patients et d'éviter de prescrire cette molécule en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs sévères. Le coût annuel est d'environ 8 000 € par an. L'APM peut donc traiter certains psoriasis modérés pouvant tolérer une amélioration lente et partielle, et des localisations particulières.

Pour ces nouveaux traitements, l'intitulé de l'AMM pourrait permettre leur prescription chez des patients psoriasiques naïfs de MTX. Cela est peu souhaitable en raison des bons résultats obtenus avec cette molécule, probablement sous-estimés, de sa maniabilité, de sa tolérance et de son faible coût (100 € par an).

BIBLIOGRAPHIE

1. Etude CLEAR. THACI D, BLAUVELT A, REICH K *et al.* Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:400-409.
2. GRIFFITHS CE, REICH K, LEBWOHL M *et al.* Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis: results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*, 2015;386:541-551.
3. PAPP K, REICH K, LEONARDI CL *et al.* Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:37-49.
4. <http://ansm.sante.fr> (novembre 2016).

Peut-on prescrire hors AMM ? Que dit la réglementation ?

D'après la communication du Dr Luc Sulimovic (président du Syndicat national des dermatologues-vénérologues).

La liberté de prescription des médecins est un principe reconnu dans la plupart des pays européens et au niveau international. L'affaire du Mediator a entraîné une modification de la loi en 2011 visant à encadrer la liberté de prescription, notamment dans le cadre hors AMM. L'ANSM en France régule les produits de santé et délivre les AMM sur proposition d'un laboratoire, sur la base d'études à type d'essais cliniques qui évaluent les bénéfices et risques. Cette autorisation vaut pour une indication, une posologie et un groupe de patients mentionnés. Au-delà, la prescription est hors AMM donc non approuvée par les autorités sanitaires et la mention "hors AMM non remboursable" doit alors être expressément précisée.

Notons que la sortie de ce cadre concerne par exemple des molécules largement prescrites comme les dermocorticoïdes, ou le tacrolimus topique, pour lequel il est fait mention sur l'ordonnance d'exception que la prescription doit respecter l'AMM, ce qui n'est pas le cas dans le vitiligo par exemple.

L'AMM protège le fabricant dans le cadre de la recherche en responsabilité. Prescrire hors AMM engage pleinement celle du prescripteur et des autres professionnels de santé impliqués (pharmacien notamment) vis-à-vis du patient et de l'Assurance Maladie puisque le coût du traitement doit alors être à la charge du patient. Selon l'article L162-2 du code de la sécurité sociale sur la liberté de prescription, cette dernière doit être la plus appropriée à la circonstance et en stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité

et l'efficacité des soins. Elle est parfois restreinte pour des médicaments à usage uniquement hospitalier.

Prescrire hors AMM ne préjuge en rien de la responsabilité en cas d'accident et peut impliquer une recherche en responsabilité vis-à-vis du médecin même s'il dispose de la liberté de prescription. Il doit être libre mais responsable.

Différents échelons sont concernés :

>>> La responsabilité disciplinaire par le Conseil de l'Ordre : le non-respect de l'obligation déontologique de soins consciencieux fondés sur les données de la science, sans risque injustifié, peut entraîner des sanctions allant jusqu'à la radiation.

>>> La responsabilité civile : le bénéfice et le risque de la prescription pour le patient sont évalués au vu d'articles, de publications, de référentiels validés par des sociétés savantes, d'arrêts de la Cour de cassation (jurisprudence). Il y a obligation d'information claire du caractère hors AMM de la prescription par écrit dans le dossier médical, en précisant le caractère indispensable au regard des données acquises de la science, les risques, les effets secondaires, l'absence d'alternatives thérapeutiques et la contrainte financière du non-remboursement. Le patient doit être capable, en toute connaissance de cause, d'accepter ou non une prescription hors AMM. L'absence d'information sur le non-respect de l'AMM, même sans risque connu, peut valoir préjudice moral car elle prive le patient de sa faculté de don-



ner son consentement éclairé. La compensation est uniquement financière à type de dommages et intérêts couverts par l'assureur (hors pénalités financières liées à l'Assurance Maladie car les organismes sociaux peuvent poursuivre le médecin auprès de la chambre disciplinaire du Conseil de l'Ordre).

>>> La responsabilité pénale : très rare, en cas d'homicide ou de blessures involontaires, mise en danger d'autrui, si la prescription hors AMM est injustifiée ou le devoir d'information omis, en cas d'absence de preuves scientifiques ou d'expérimentations de recherche biomédicale ne répondant pas aux exigences légales.

Plus rarement, une prescription hors AMM peut être en rapport avec une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) validée par l'ANSM. En dehors de ce cadre particulier, il est impératif de s'assurer du bien-fondé scientifique d'une prescription hors AMM, d'en préciser toutes les modalités au patient par écrit dans un document à conserver dans le dossier médical et d'ajouter la mention "hors AMM" sur l'ordonnance.

Quels antibiotiques utiliser dans la maladie de Verneuil stades I et II

D'après la communication du Dr Germaine Gabison (Hôpital Henri-Mondor, Créteil; Hôpital Saint-Louis, Paris).

La maladie de Verneuil est une pathologie chronique plus inflammatoire qu'infectieuse. Cependant, les antibiotiques restent le traitement médical de première intention. Il y a peu de bibliographie ou de recommandations internationales sur le sujet, nous y ferons donc référence dans le cadre d'un partage d'expériences cher à l'esprit de nos réseaux.

L'objectif thérapeutique consiste à prendre en charge des patients selon une approche symptomatique en l'absence de traitement médical curatif pour contrôler leur maladie. Pour ce faire, nous tiendrons davantage compte de la sévérité de l'atteinte, des comorbidités et des attentes du patient lui-même que du stade de Hurley. En effet, quel que soit son stade, l'hidradénite suppurée peut être très invalidante.

Il s'agit donc de trouver un traitement d'attaque pour supprimer les poussées, puis un traitement d'entretien afin d'éviter les rechutes. Les antibiotiques restent le traitement de première intention :

- pour leur action anti-inflammatoire, par inhibition de la migration des polynucléaires neutrophiles et modulation des cytokines pro-inflammatoires IL6, IL8 et TNF α ;
- pour lutter contre la prolifération des staphylocoques à coagulase négative et des anaérobies dans les lésions.

Ces traitements sont prescrits hors AMM.

Il est pourtant important de se sentir à l'aise dans cette prescription. En effet, une antibiothérapie aussi prolongée suscite les remarques de l'entourage et des autres acteurs du parcours de soins. Même en dehors de toute étude clinique, le fait de noter le nombre de jours de gêne

par mois, l'importance de la douleur et de l'écoulement est intéressant pour évaluer l'efficacité du traitement d'une consultation à l'autre.

En pratique

- Moins d'une poussée par mois : amoxicilline + acide clavulanique 3 g/j en cure courte ; avoir les premiers comprimés dans la poche.

- Plus d'une poussée par mois : doxycycline 200 mg/j, le soir, en continu pendant plusieurs mois, en plus du traitement précédent pour enrayer les poussées.

La majorité des patients répond à ces traitements. On leur associera un traitement préventif des candidoses vaginales, des antalgiques, des pansements "impermeables" et "désodorisants".

En urgence, devant un nodule "suculent" hyperalgique, on réalisera en urgence un "deroofting" partiel : ouverture du nodule inflammatoire à la *punch* biopsie, plus efficace qu'une incision.

- En cas d'échec, d'intolérance ou d'échappement à ce premier traitement :
 - en cure courte : azithromycine 250 mg x 2 par jour, ou dalacine 600 mg/j ;
 - en traitement prolongé : azithromycine ou Bactrim[®].

On poursuivra ces traitements en cherchant, dans un second temps, la dose minimale demeurant efficace et bien tolérée. Certains patients préfèrent clairement quelques poussées à un traitement continu.

Une alternative aux antibiotiques est néanmoins possible : l'acitrétine chez l'homme et la femme ménopausée et l'alitrétinoïne chez la femme jeune.

Si les lésions résistent à ces premiers traitements :

- l'association clindamycine + rifampicine est controversée du fait de l'absence de clindamycine dans le sang après 4 semaines de traitement ;

- l'association rifampicine + moxifloxacine + métronidazole est mal supportée en pratique ;

- l'association pristinamycine + métronidazole ne doit pas être poursuivie plus de 6 semaines en raison du risque hépatique. En cas d'efficacité de cette association, il est possible de maintenir la pristinamycine en continu en n'ajoutant le métronidazole que durant 7 à 14 jours à chaque poussée ;

- la ceftriaxone peut être prise à raison de 1 g/j en traitement d'attaque et 1 g par mois en entretien. Une surveillance biologique est nécessaire pour apprécier la tolérance.

Conclusion

De nombreux patients souffrant de maladie de Verneuil sont stabilisés moyennant un traitement antibiotique très prolongé, tant qu'il est efficace et bien supporté. La prise en charge chirurgicale est nécessaire pour les lésions qui résistent aux traitements médicaux disponibles actuellement ou qui récidivent toujours dans le même territoire. La majorité des patients bénéficient d'une prise en charge multidisciplinaire. Le développement de ResoVerneuil en est l'illustration.

POUR EN SAVOIR PLUS :

ALHUSAYEN R, SHEAR NH. Scientific evidence for the use of current traditional systemic therapies in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2015 (5 Suppl 1):S42-46.

Psoriasis et cancer pour la pratique

D'après la communication du Dr Édouard Begon (CH, Pontoise).

Le développement de nouvelles molécules associé au vieillissement de la population fait courir le risque de l'augmentation des événements carcinologiques chez les patients psoriasiques traités.

Le TNF α et les cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la physiopathologie du psoriasis interviennent aussi dans les étapes de la carcinogénèse. L'augmentation de la prévalence des cancers est connue dans d'autres pathologies inflammatoires comme la maladie de Crohn ou la PR. Dans le psoriasis, une étude a trouvé un léger surrisque global de cancers solides par rapport à la population générale, surtout ORL et pulmonaires, donc très probablement lié à l'exposition à l'alcool et au tabac plus fréquente chez les patients psoriasiques [1].

Le risque de carcinome cutané est bien connu avec la PUVA (basocellulaires et carcinomes épidermoïdes surtout si plus de 150 séances) et la ciclosporine (carcinomes épidermoïdes) mais non significatif avec les UVB. Il n'y a cependant pas d'augmentation d'incidence significative de cancers solides avec les traitements systémiques (rétinoïde, MTX, ciclosporine) dans diverses études.

Sous biothérapies, le risque de cancer non cutané ne paraît pas augmenté avec les anti-TNF α seuls sans immunosuppresseur concomitant. Dans une étude rétrospective de type exposés/non-exposés de 2011 [2], le HR (*Hazard ratio*) est proche de 1 pour l'ensemble des cancers et pour chacun testé indi-

viduellement. Dans une base de données issue d'une population atteinte de PR (NDBRD), seuls les cancers cutanés non mélaniques (NMSC) sont significativement augmentés sous biothérapie (OR [*Odds ratio*] = 1,5 [1,2-1,8]). Ce risque atteint quasiment 2 dans une étude [3]. Les NMSC sont aussi plus fréquents et précoces chez les patients psoriasiques comparativement aux patients PR sous anti-TNF α [4]. La PUVA préalable est probablement en cause mais seulement partiellement car la population PR sous biothérapie en est naïve. Sous ustékinumab, il ne semble pas y avoir d'augmentation d'incidence des cancers solides et des tumeurs cutanées [5].

Aucune mesure spécifique de dépistage de cancer avant mise sous systémique ou biothérapie n'est justifiée. Les investigations doivent être identiques à celles de la population générale en prenant en compte les comorbidités et facteurs de risque de cancer liés à l'âge, au sexe, aux addictions (alcool, tabac), aux antécédents familiaux. L'examen cutané complet avant mise sous traitement est impératif ainsi que lors du suivi de manière régulière même en cas de blanchiment complet.

Un antécédent carcinologique peut influencer le choix thérapeutique. En cas de cancer solide en rémission depuis moins de 5 ans, les anti-TNF α ne sont pas recommandés. Pour l'ustékinumab, l'avis d'une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) pourra être nécessaire. En cas de cancer solide antérieur à 5 ans présumé guéri, les anti-TNF α sont utilisables mais le rapport

bénéfice/risque doit être évalué en cas d'antécédent de cancer du sein ou de mélanome, qui sont tous deux à risque accru de micrométastases.

Pour les systémiques, en cas de cancer récent, les rétinoïdes et le MTX sont utilisables. Les données d'AMM et à 3 ans sont rassurantes pour l'aprémilast qui peut donc l'être également. La ciclosporine est à proscrire car il s'agit d'un immunosuppresseur puissant pour lequel les données sont peu nombreuses, comme les anti-IL17.

BIBLIOGRAPHIE

1. POUPLARD C, BRENAUT E, HORREAU C *et al.* Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:36-46.
2. RAASCHOU P, SIMARD JF, NEOVIUS M *et al.* Does cancer that occurs during or after anti-tumor necrosis factor therapy have a worse prognosis? A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*, 2011;63:1812-1822.
3. CHAKRAVARTY EF, MICHAUD K, WOLFE F *et al.* Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*, 2005;32:2130-2135.
4. VAN LÛMIG PP, MENTING SP, VANDEN REEK JM *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.
5. Fiches pratiques du CRI: Ustékinumab: que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de néoplasies solides?

