

réalités

■ Mensuel
Avril 2018

n° 271

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



L'ANNÉE
THÉRAPEUTIQUE
QUOI DE NEUF
EN 2017 ?

PHOTOTHÉRAPIE DYNAMIQUE

Indiqué chez les adultes :

• Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. • Traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. • Traitement

des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué

metvixia[®]
aminolévulinate de méthyle 168 mg/g

Tout son potentiel se révèle à la lumière



Place de Metvixia dans la Stratégie Thérapeutique* :
Kératoses actiniques : traitement de première intention, en alternative à la cryothérapie, dans les lésions multiples, fines ou nonhyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. • Carcinomes basocellulaires superficiels non récidivants du tronc, des membres et du cou : traitement de seconde intention lorsque la chirurgie est impossible en cas de lésions étendues, multiples ou de localisation difficilement accessible à la chirurgie. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. • Carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés : traitement de seconde intention, lorsque la chirurgie est impossible en cas de lésions étendues, multiples ou

de localisation difficilement accessible à la chirurgie, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.

* Avis de la commission de transparence de l'HAS du 05/03/2014.

Mentions légales disponibles sur <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

GALDERMA



14^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATOLOGIE

Jeudi 11 et vendredi 12 octobre 2018

Palais des Congrès – Versailles

Jeudi 11 octobre 2018

Peau et hémopathies

Sous la présidence de J.-D. Bouaziz et B. Arnulf

Peau et métabolisme

Sous la présidence de E. Bruckert et M. Rybojad

Vendredi 12 octobre 2018

Peau et environnement

Sous la présidence de D. Staumont-Sallé et E. Begon

PRÉ-PROGRAMME SCIENTIFIQUE



Possibilité d'inscription sur www.jird.info

JEUDI 11 OCTOBRE 2018 (8 H – 12 H 30)

PEAU ET HÉMOPATHIES

Sous la présidence des Prs Jean-David Bouaziz et Bertrand Arnulf

Allocutions d'ouverture

Mises au point interactives

- | | |
|--|------------|
| → Peau et gammopathies monoclonales | B. ARNULF |
| → Hypéréosinophilie pour le dermatologue | J.-E. KAHN |

Questions flash

- | | |
|---|----------------------------|
| → Dermatoses neutrophiliques : quoi de neuf ? | C. LE PELLETIER - BEAUFOND |
| → Lymphomes/leucémies pédiatriques à début dermatologique | J.-H. DALLE |
| → Ces petits signes qui font découvrir une hémopathie | J.-D. BOUAZIZ |
| → Auto-immunité et hémopathies myéloïdes : aspects généraux | A. MEKINIAN |
| → Auto-immunité et hémopathies myéloïdes : cas didactiques | A. MEKINIAN |
| → <i>Tricky</i> lymphomes : cas didactiques | A. DE MASSON |

Discussion générale

JEUDI 11 OCTOBRE 2018 (14 H – 18 H 30)

PEAU ET MÉTABOLISME

Sous la présidence du Pr Éric Bruckert et du Dr Michel Rybojad

Mises au point interactives

- | | |
|---|------------|
| → Diabète et peau : une maladie méconnue aux multiples facettes | M. RYBOJAD |
| → La peau après chirurgie bariatrique | M. ATLAN |

Questions flash

- | | |
|---|---------------|
| → <i>Acanthosis nigricans</i> et grande insulino-résistance | C. VIGOUROUX |
| → Dyslipidémie et peau | E. BRUCKERT |
| → Hyperhomocystéinémie : mythes et réalités | J.-B. MONFORT |
| → Pathologies carencielles : un diagnostic par la clinique | M. DANDURAND |
| → Calciphylaxie : savoir la reconnaître | M. DANDURAND |
| → Psoriasis et obésité chez l'enfant : une association non fortuite | E. MAHÉ |
| → Peau de l'enfant obèse | E. MAHÉ |

Discussion générale

VENDREDI 12 OCTOBRE 2018 (9 H – 18 H 00)

PEAU ET ENVIRONNEMENT

Sous la présidence du Pr Delphine Staumont-Sallé et du Dr Édouard Begon

Allocutions d'ouverture

Mises au point interactives

- | | |
|---|----------------|
| → Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses vectorielles | P. DEL GUIDICE |
| → Conservateurs des cosmétiques: vérités et idées reçues | C. BERNIER |
| → Actualités des photodermatoses | H. ADAMSKI |
| → Peau et perturbateurs endocriniens | P. BARTAIRE |

Discussion générale

Questions flash

- | | |
|---|--------------------------|
| → Risques dermatologiques liés aux tatouages | N. KLUGER |
| → Risques liés aux écrans d'ordinateur et appareils connectés | N. KLUGER |
| → Engelures: quand demander des investigations? | I. LAZARETH |
| → Coup de chaud sur la peau | C. LE PELLETIER |
| → Dermatoses liées aux piqûres d'araignées | B. MILPIED |
| → Les urticaires induites: mise au point | A. SORIA |
| → Dermatoses marines et aquatiques | L. MISERY |
| → Quand les plantes nous veulent du mal | M. AVENEL-AUDRAN |
| → Peau et cannabis: ce que tout dermatologue doit savoir | D. TENNSTEDT |
| → La peau du travailleur | M.-N. CREPY |
| → Risques des protecteurs solaires: mythes et réalités | J.-L. SCHMUTZ |
| → Peau et tabac | <i>Auteur en attente</i> |

Questions aux experts

Un site dédié aux 14^{es} JIRD

Pour nous retrouver, vous pouvez :

- soit entrer l'adresse suivante dans votre navigateur: www.jird.info
- soit utiliser, à partir de votre smartphone, le flashcode* imprimé sur la page d'ouverture de ce pré-programme et ci-contre.



* Pour utiliser le flashcode, il vous faut télécharger une application flashcode sur votre smartphone, puis tout simplement photographier notre flashcode. L'accès au site est immédiat.

Santé - Beauté
Exigez la haute tolérance active



HAUTE TOLÉRANCE

PARIS



Recommandés peaux et yeux sensibles, port de lentilles de contact,
par les allergologues - dermatologues - ophtalmologistes - oncologues

réalités

Thérapeutiques en
DERMATO-VÉNÉROLOGIE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, J. Laurain

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

IMPRIMERIE

Impression : La Galiote Prenant
70 à 82, rue Auber
94400 Vitry-sur-Seine
Commission Paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 2^e trimestre 2018



Avril 2018 #271

⇒ L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE QUOI DE NEUF EN 2017?

- | | | | |
|----|---|-----|---|
| 11 | Quoi de neuf dans le psoriasis ?
J. Parier, A.-C. Fougerousse,
M. Jeanmougin, P.-A. Becherel,
E. Begon | 92 | Quoi de neuf en dermatologie
pédiatrique ?
H. Aubert |
| 37 | Quoi de neuf en pathologies
infectieuses ?
Ph. Berbis | 97 | Quoi de neuf en dermatologie
esthétique ?
C. Beylot |
| 42 | Quoi de neuf en pathologie
unguéale ?
R. Baran | 110 | Quoi de neuf en chirurgie ?
S. Lagrange |
| 49 | Quoi de neuf dans la dermatite
atopique ?
O. Bayrou | 115 | Quoi de neuf en lasers ?
M. Jourdan, N. Scharzt,
J.-M. Mazer |
| 57 | Quoi de neuf en cuir chevelu ?
P. Reygagne | | |
| 71 | Quoi de neuf dans l'acné ?
F. Ballanger-Desolneux | | |
| 80 | Quoi de neuf dans les pathologies
tumorales cutanées ?
S. Monestier, C. Gaudy-
Marqueste, M.-A. Richard,
J.-J. Grob | | |

Un bulletin d'abonnement est en page 41.

KEYTRUDA®, DÈS LA 1^{RE} LIGNE, UNE CLÉ POUR VOS PATIENTS ATTEINTS D'UN MÉLANOME AVANCÉ*



KEYTRUDA® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

*La prise en charge du mélanome avancé, non résecable ou métastatique, est orientée dès le diagnostic en fonction du statut BRAF de la tumeur^{§1} :

- **BRAF non muté** : Le nivolumab ou le pembrolizumab sont recommandés en 1^{re} ligne. L'ipilimumab est une option en 2^e ligne.
- **BRAF muté** : Bithérapie ciblée anti-BRAF + anti-MEK (dabrafenib/trametinib ou vemurafenib/cobimetinib) en premier lieu. La place du nivolumab et du pembrolizumab en alternative à ces thérapies ciblées est actuellement débattue et notamment le profil des patients susceptibles de recevoir l'un de ces deux traitements en 1^{re} ligne. Le nivolumab ou le pembrolizumab sont recommandés en 2^e ligne.

§ Les échantillons tumoraux doivent être adressés à l'une des plateformes de génétique moléculaire des cancers (liste des plateformes et des « correspondants BRAF » disponible sur le site de l'INCa).

Des effets indésirables d'origine immunologique ont été observés, ainsi que des **réactions sévères liées à la perfusion**. Plusieurs systèmes d'organes peuvent être affectés simultanément. Des cas sévères et d'issue fatale ont été rapportés.

Selon le type et la sévérité de l'effet indésirable, des corticostéroïdes doivent être administrés et **KEYTRUDA® doit être suspendu ou arrêté définitivement** (se reporter au RCP).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Avant de prescrire, pour des informations complètes, **veuillez consulter le RCP** disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ainsi que les documents relatifs au **Plan de Gestion des Risques (PGR)** disponibles sur demande auprès de l'Information Médicale au 01 80 46 40 40.

1. HAS – Avis de la Commission de la Transparence KEYTRUDA® du 3 mai 2017.



KEYTRUDA®
(pembrolizumab) 50 mg poudre pour solution
à diluer pour perfusion
25 mg/mL solution à diluer
pour perfusion

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

**J. PARIER¹, A.-C. FOUGEROUSSE²,
M. JEANMOUGIN³, P.-A. BECHEREL⁴,
E. BEGON⁵**

¹ Cabinet de Dermatologie,
SAINT-MAUR-DES-FOSSÉS.
Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis,
PARIS.

Membre de l'association RESOPSO.

² Service de Dermatologie, Hôpital Bégin,
SAINT-MANDÉ.

³ Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis,
PARIS.

⁴ Unité de Dermatologie et Immunologie clinique,
Hôpital privé, ANTONY.

⁵ Service de Dermatologie, Hôpital René-Dubos,
PONTOISE.

Secrétaire général de l'association RESOPSO.



→ A.-C. FOUGEROUSSE

Les comorbidités

La littérature concernant les comorbidités du psoriasis est très vaste. Au-delà du rhumatisme psoriasique, des pathologies cardiovasculaires, métaboliques, digestives, rénales, psychiatriques... ont été rapportées. Leur pathogénie est incomplètement élucidée, mais des

Les recherches dans le psoriasis continuent très activement et la compréhension de cette pathologie a fait grandement avancer notre connaissance sur les maladies inflammatoires et leurs intrications avec la découverte de toutes les comorbidités qui sont régies par les mêmes mécanismes biologiques intimes.

Cette compréhension a permis de décrypter les étapes biologiques et de trouver des parades de plus en plus efficaces pour chacune d'elles, d'où l'apparition de biothérapies de plus en plus performantes pour traiter les psoriasis modérés à sévères. Le recul sur ces molécules ne fait désormais plus de nous des apprentis sorciers et la tolérance à long terme est de plus en plus rassurante. Les psoriasis légers sont un peu à la traîne dans ces révolutions thérapeutiques mais une nouvelle forme galénique d'un produit bien connu devrait apporter un progrès.

voies inflammatoires, des facteurs génétiques et des facteurs de risque communs y contribuent.

Psoriasis et maladies ostéo-articulaires

1. Prévalence et incidence du rhumatisme psoriasique

Une méta-analyse [1] a évalué la prévalence du rhumatisme psoriasique à 133/100 000 sujets et son incidence à 8,3/100 000 sujets. Une variabilité géographique importante était notée par les auteurs : prévalence de 200/100 000 sujets en Asie, 172/100 000 en Europe du Nord, 138/100 000 en Amérique du Nord et 99/100 000 en Europe du Sud. Limites de cette étude : les critères diagnostiques du rhumatisme psoriasique utilisés étaient différents selon les études (existence d'une arthrite et de psoriasis, critères CASPAR, critères ESSG...).

2. Psoriasis et ostéoporose

Les rhumatismes inflammatoires chroniques et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont associés à un risque d'ostéoporose augmenté [2, 3]. Qu'en est-il pour nos patients atteints de psoriasis ?

Une étude basée sur les registres de population norvégienne (48 194 sujets, dont 2 804 atteints de psoriasis sans rhumatisme psoriasique) [4] n'a pas retrouvé de surrisque de fracture du poignet et du col fémoral chez les patients psoriasiques, et ce après ajustement sur l'âge, le niveau d'éducation, la consommation de tabac, l'utilisation de corticoïdes par voie générale, l'indice de masse corporelle, la sévérité du psoriasis. Chez les hommes, le psoriasis serait associé à une diminution du risque de fracture du poignet et du col fémoral (HR : 0,55 ; IC 95 % : 0,30-1,00). De même, il n'existait pas de surrisque de densité minérale

■ L'Année thérapeutique

osseuse basse ou d'ostéoporose chez les patients psoriasiques. Les auteurs ne recommandent donc pas de dépistage particulier de l'ostéoporose dans la population des patients psoriasiques.

■ Psoriasis et alexithymie

L'alexithymie est un concept de fonctionnement de la personnalité défini comme une inhibition des capacités de régulation des émotions (difficulté à identifier et distinguer les états émotionnels, difficulté à décrire et verbaliser ses émotions, vie fantasmagique réduite, mode de pensée tourné vers l'extérieur en rapport avec une pensée opératoire) [5].

Une étude observationnelle multicentrique [6] a évalué la prévalence de l'alexithymie chez les patients psoriasiques (psoriasis en plaques évoluant depuis moins de 10 ans, patients éligibles à la photothérapie ou à un traitement systémique) à l'aide de l'échelle d'alexithymie de Toronto à 20 items ; 670 patients étaient inclus. La prévalence de l'alexithymie était de 24,8 %, contre environ 10 % en population générale. Les patients avec alexithymie avaient des scores DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), d'anxiété et de dépression plus élevés, une consommation d'alcool plus importante. Les auteurs suggèrent de les identifier à l'aide de l'échelle d'alexithymie de Toronto à 20 items afin de mieux les prendre en charge.

■ Psoriasis et suicide

Une méta-analyse [7] a mis en évidence un surrisque d'idées suicidaires (OR : 2,05 ; IC 95 % : 1,54-2,74), de tentatives de suicide (OR : 1,32 ; IC 95 % : 1,14-1,54) et de suicides (OR : 1,20 ; IC 95 % : 1,04-1,3) chez les patients psoriasiques. Les sujets jeunes (20-29 ans) sont plus à risque de comportement suicidaire que les plus âgés (> 60 ans), de même que les patients atteints de psoriasis sévère. Une association entre un niveau élevé de

cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL1, IL17, TNF α) et la dépression est rapportée dans nombreuses études. Les auteurs soulignent la nécessité de rechercher des éléments suicidaires chez les patients psoriasiques, en particulier les patients jeunes et atteints de psoriasis sévère.

■ Psoriasis et maladies cardiovasculaires

Il est maintenant prouvé que le psoriasis est associé à un surrisque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de décès d'origine cardiovasculaire, d'autant plus que le psoriasis est sévère, et ce indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire [8].

1. Tabac et psoriasis

Une étude de cohorte coréenne [9] a démontré que le risque d'être atteint de psoriasis est plus élevé chez les tabagiques (IR : 1,14 ; IC 95 % : 1,13-1,15) et les tabagiques sevrés (IR : 1,11 ; IC 95 % : 1,10-1,12). Celui-ci est d'autant plus élevé que l'intoxication est importante et prolongée. Les auteurs soulignent qu'il ne s'agit que d'une association, le lien causal entre le tabagisme et la survenue du psoriasis ne pouvant pas être prouvé par cette étude.

2. ECG

Cette étude transversale en population danoise [10] n'a pas montré de différence entre les variables ECG des patients psoriasiques par rapport aux témoins.

3. Psoriasis et fibrillation auriculaire

Dans cette étude de cohorte coréenne [11], le psoriasis sévère (défini comme nécessitant un recours à un traitement systémique, ou par l'existence d'un rhumatisme psoriasique) était associé à un surrisque de fibrillation auriculaire (HR : 1,44 [1,14-1,82] ; p = 0,002) et d'événement thromboembolique (HR : 1,26 [1,07-1,47] ; p = 0,005) contrairement au

psoriasis léger. Ce risque était cumulatif au cours du temps (suivi de 10 ans dans cette étude). Le psoriasis sévère a cependant un poids moins important que les facteurs de risque classiques (antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral)

■ Parodontite et psoriasis

Des études de cohorte [12, 13] ont montré un risque de parodontite chronique supérieur chez les patients psoriasiques par rapport à la population générale, ce risque semblant supérieur chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique par rapport à ceux ayant un psoriasis cutané. Cette donnée est retrouvée dans d'autres maladies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde. Les auteurs recommandent un suivi dentaire régulier chez les patients psoriasiques.

Une étude rétrospective menée sur 209 sujets psoriasiques [14] a quant à elle montré que seule la forme inversée était associée à la parodontite chronique (OR : 5,11 ; IC 95 % : 1,36-20,38 ; p = 0,006).

■ Psoriasis et diabète

Une étude de cohorte britannique prospective [15] a retrouvé une incidence du diabète de type 2 plus élevée chez les patients psoriasiques en comparaison avec la population générale, et ce d'autant plus que le psoriasis était sévère (défini par un BSA > 10 %). Le surrisque de diabète incident est évalué à 3/1 000 patients-années chez les patients psoriasiques et de 6,25/1 000 patients-années pour les psoriasis sévères.

Une étude de cohorte américaine [16] a démontré que les patients psoriasiques et diabétiques de type 2 avaient 13 % de risques en plus de développer des complications micro-angiopathiques et macro-angiopathiques que les patients diabétiques de type 2. Les auteurs recom-



Otezla[®]
(aprémilast) 30 mg
comprimés



Celgene a été récompensé par le
prix Pharmapack 2017
pour l'étui d'initiation Otezla[®]
(Prix décerné par le jury Pharmapack
le 01/02/2017)

OTEZLA[®] : un traitement efficace et maniable dans le Psoriasis en plaques et le Rhumatisme psoriasique

- ◆ Inhibiteur de la PDE4 par voie orale ⁽¹⁾
- ◆ Profil de tolérance évalué chez plus de 4000 patients ^(1,2)
- ◆ Absence de bilan pré-thérapeutique et de surveillance clinique ou biologique particulière ⁽¹⁾

OTZ18005 - Visa N°18/01/60418716/PM/010 - Janvier 2018

Psoriasis en plaques

OTEZLA[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).

Rhumatisme psoriasique

OTEZLA[®], seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.

Avant de prescrire, consultez la place d'OTEZLA[®] dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Pour une information complète sur OTEZLA[®], veuillez consulter le site de l'EMA : <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>

▽ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit OTEZLA[®].

2. CHMP. Rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à OTEZLA[®] - 20 novembre 2014. EMA/CHMP/476353/2014. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003746/WC500182629.pdf (dernière consultation le 02/10/17).



L'Année thérapeutique

mandent une surveillance plus étroite des complications du diabète chez les patients psoriasiques.

De nouvelles comorbidités émergent : pathologie pulmonaire obstructive chronique, ulcère gastroduodéal, syndrome d'apnée obstructive du sommeil, dysfonction sexuelle... [17].

Comorbidités et psoriasis : le rôle du dermatologue

Le psoriasis est associé à une prévalence augmentée de nombreuses pathologies. Cependant, la part relative au psoriasis doit être analysée avec précaution. Le dépistage de ces pathologies n'est utile que s'il existe des tests fiables (conséquences éventuelles de faux positifs) et que leur détection précoce a un impact sur la morbi-mortalité [18].

BIBLIOGRAPHIE

- SCOTTI L, FRANCHI M, MARCHESONI A *et al.* Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*, 2018. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.003
 - ALI T, LAM D, BRONZE MS *et al.* Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med*, 2009;122:599-604.
 - LODDER MC, HAUGEBERG G, LEMS WF *et al.* Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: the Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Arthritis Rheum*, 2003;49:209-215.
 - MODALSLI EH, ASVOLD BO, ROMUNSTAD PR *et al.* Psoriasis, fracture risk and bone mineral density: the HUNT Study, Norway. *Br J Dermatol*, 2017;176:1162-1169.
 - TAYLOR GJ, BAGBY RM, PARKER JDA. Disorders of affect regulation: alexithymia in medical and psychiatric illness. Cambridge University Press, 1997.
 - SAMPOGNA F, PUIG L, SPULS P *et al.* Prevalence of alexithymia in patients with psoriasis and its association with disease burden: a multicenter observational study. *Br J Dermatol*, 2017;176:1195-1203.
 - SINGH S, TAYLOR C, KORNMEHL H *et al.* Psoriasis and suicidality: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:425-440.
 - GELFAND JM, NEIMANN AL, SHIN DB *et al.* Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*, 2006;296:1735-1741.
 - LEE EJ, HAN HD, HAN JH *et al.* Smoking and risk of psoriasis: A nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:573-575.
 - HANSEN PR, JUHL CR, ISAKSEN JL *et al.* Frequency of Electrocardiographic Abnormalities in Patients with Psoriasis. *Am J Cardiol*, 2018. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.045 [Epub ahead of print]
 - RHEE TM, LEE JH, CHOI EK *et al.* Increased Risk of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients with Severe Psoriasis: a Nationwide Population-based. *Study Sci Rep*, 2017;7:9973.
 - SU NY, HUANG JY, HU CJ *et al.* Increased risk of periodontitis in patients with psoriatic disease: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Peer J*, 2017;5:e4064.
 - ECEBERG A, MALLBRIS L, GISLASON G *et al.* Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:288-293.
 - PAINSI C, HIRTENFELDER A, LANGE-ASSCHENFELDT B *et al.* The Prevalence of Periodontitis Is Increased in Psoriasis and Linked to Its Inverse Subtype. *Skin Pharmacol Physiol*, 2017;30:324-328.
 - WAN MT, SHIN DB, HUBBARD RA *et al.* Psoriasis and the risk of diabetes: A prospective population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:315-322.
 - ARMSTRONG AW, GUÉRIN A, SUNDARAM M *et al.* Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:968-977.
 - TAKESHITA J, GREWAL S, LANGAN SM *et al.* Psoriasis and comorbid diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:377-390.
 - SALEEM MD, FELDMAN SR. Comorbidities in patients with psoriasis: The role of the dermatologist. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:191-192.
- L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



→ J. PARIER

Les traitements locaux et systémiques conventionnels

Le groupe psoriasis de la Société Française de Dermatologie (SFD) a publié des recommandations françaises sur les traitements du psoriasis en se basant sur une analyse de la littérature anglaise publiée de janvier 2014 à octobre 2017 et sur les recommandations publiées de 2012 à 2016 selon une méthode rigoureuse et dirigée par 3 dermatologues sans lien d'intérêt avec les laboratoires pharmaceutiques. Sur les points non suffisamment documentés par la littérature, il y a eu recours à des avis d'experts puis relecture des recommandations par un panel d'experts.

Le travail de ce groupe répond à des questions précises (notamment "Quand initier un traitement systémique?") et propose un nouvel algorithme pour les objectifs thérapeutiques.

>>> Quand initier un traitement systémique?

Quand la maladie :

- est considérée comme modérée à sévère (définie par un BSA > 10 % ou un PASI > 10 % ou un DLQI > 10 %);
- ou bien a un impact physique, psychique ou sur le bien-être social;
- ou bien est localisée mais ne peut être contrôlée par un traitement local et est

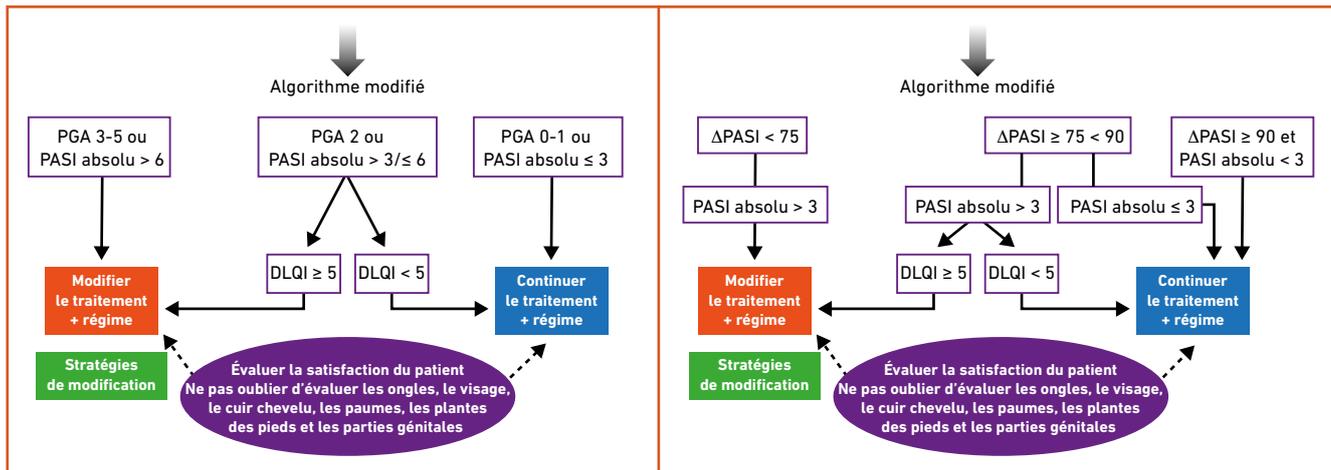


Fig. 1 : Objectifs thérapeutiques. Proposition d'un nouvel algorithme.

associée à une gêne fonctionnelle significative ou un niveau élevé de mal-être.

Cela permet de répondre parfaitement à toutes les situations durant lesquelles on ressent le besoin de proposer un traitement systémique aux patients en toute quiétude.

>>> Le nouvel algorithme proposé portant sur les objectifs thérapeutiques est plus exigeant que le précédent sur la qualité du résultat avant de modifier la thérapeutique et sa stratégie (fig. 1).

En sachant que le PGA (*Physician global assessment*) est coté de 0 à 5 (0-1 correspondant à blanchiment ou psoriasis léger, 2 à psoriasis modéré et 4-5 à psoriasis sévère), le PASI absolu est le PASI calculé pour le patient et le ΔPASI est le pourcentage d'amélioration du PASI/PASI initial.

■ Les traitements locaux

1. Les dermocorticoïdes

Cette année encore, on note plusieurs publications sur l'halobétasol [1], ce nouveau corticoïde de forte puissance qui se présente en crème légère ressemblant plutôt à une lotion, apparemment bien accepté au niveau galénique. L'année dernière, en comparaison avec le clo-

bétasol, il était légèrement supérieur et moins atrophiant. Cette année, une étude a été publiée testant l'halobétasol contre son véhicule pour juger de sa tolérance et de son efficacité à raison de 2 applications par jour pendant 2 semaines sur les plaques de psoriasis modéré à sévère de 443 adultes. Un succès (psoriasis blanchi ou presque blanchi et amélioration d'au moins 2 grades des scores d'érythème, d'infiltration et de desquamation) a été obtenu dans 44,5 % des cas contre 6,3 % pour le véhicule. Les effets secondaires locaux ou généraux étaient identiques dans les 2 groupes.

2. Poursuite des recherches sur le méthotrexate

Les recherches se poursuivent sur le méthotrexate (MTX) pour trouver une formulation locale lui permettant d'être efficace et de ne pas être absorbé en systémique en quantité notable. Un excipient le liant à la chitine en nanogel donne des résultats intéressants mais pour le moment chez la souris sur des plaques psoriasiformes créées par l'application d'imiquimod.

3. L'observance des traitements locaux continue de poser problème

Bien sûr, tout gain en qualité galénique et efficacité ne peut qu'augmenter l'obser-

vance. Mais, à l'heure d'internet, certains ont réalisé des études [2] qui ouvrent des perspectives. 40 patients appliquaient un traitement par dermocorticoïde sur des psoriasis en plaques légers à modérés et l'étude a porté sur 12 mois, ce qui est rare. 20 patients randomisés ont suivi le traitement standard (groupe 1) pratiqué dans ce centre avec des consultations à 1, 3 et 12 mois et 20 autres (groupe 2) ont bénéficié en plus de ces consultations de rappels par internet pour penser à se traiter. À 1 an, 50 % des patients suivis par internet continuent un traitement d'entretien et seulement 35 % dans la procédure standard. L'amélioration du PASI est à 1 mois respectivement de 0,12/1,61, à 3 mois de 0,79/2,5 et à 12 mois de 0,34/3,32. La mise au point de ce type de programme ne doit pas être très difficile. Peut-être y viendrons-nous avec bénéfice pour nos patients ?

4. Traitement local du cuir chevelu

Le traitement local du cuir chevelu – qui est atteint chez 79 % des patients porteurs de psoriasis et constitue souvent le point de départ de la maladie – est souvent problématique et a donné lieu à deux articles de revue de type *Cochrane* dans l'*Acta Médica Portuguesa* et dans le *British Journal of Dermatology* en mars 2017. L'étude a réuni 11 561 cas de patients atteints de psoriasis du cuir

I L'Année thérapeutique

chevelu avec 59 études dont 15 comparatives produits actifs/véhicule. La conclusion des deux articles est que les dermocorticoïdes forts ou très forts représentent le meilleur traitement sur le plan de l'efficacité et de l'adhésion au traitement. Ils sont nettement plus efficaces que les dérivés de la vitamine D seuls et légèrement plus efficaces que l'association bétaméthasone propionate-calcipotriol, mais surtout beaucoup plus pratiques donc générant une meilleure observance.

5. Les associations de molécules connues

>>> Le calcipotriol/bétaméthasone dipropionate en mousse a reçu son AMM et a obtenu son remboursement récemment. S'il est à la même concentration que dans le gel et la pommade déjà commercialisés en produits actifs, il a montré sa supériorité dans de nombreux essais randomisés portant au total sur 1 024 patients, en double aveugle, multicentriques contre son véhicule, le gel et la pommade. Le PASI sur les plaques traitées diminue dans les meilleurs résultats des essais de 38,2 % à 1 semaine et 71,9 % à 4 semaines avec un PGA à 4 semaines à 0 ou 1 (c'est-à-dire blanchi ou presque blanchi) dans 53,3 % des cas pour une application quotidienne. Le prurit (pour les patients qui en souffrent) diminue de 70 % dès le 3^e jour d'application. Il est globalement bien toléré avec de peu fréquents cas de folliculite (entre 1/1 000 et 1/100), d'hypersensibilité, d'hypercalcémie, d'hypopigmentation cutanée, de prurit et d'irritation au site d'application et effet rebond. La mise au point de cette nouvelle galénique semble avoir été un tour de force pharmacologique car avec un produit non gras, non occlusif, la concentration cutanée augmente.

Il s'agit bien sûr, comme pour les autres produits ayant la même composition en produits actifs, d'un traitement ne s'appliquant pas sur tout le corps et pour lequel on ne doit pas dépasser 30 % de la surface corporelle. Une pulvérisation

de 2 secondes fournit 0,5 g de produit destiné à couvrir la surface d'une main (1 % de la surface corporelle). Il convient de ne pas dépasser 15 g par jour, soit pas plus d'un flacon de 60 g tous les 4 jours. Au-delà, non seulement cela ne constitue plus du tout une indication d'un traitement purement local, mais les risques d'hypercalcémie et d'effets généraux des dermocorticoïdes augmentent. Ce n'est pas une nouveauté thérapeutique sur les produits mais sur la galénique et celle-ci devrait réellement apporter un bénéfice aux patients souffrant de psoriasis localisé, patients pour lesquels nous manquons cruellement de produits locaux innovants.

>>> Une étude sur le risque d'atrophie de l'association bétaméthasone propionate/calcipotriol [3] : il est dit régulièrement que le risque d'atrophie cutanée est moins important avec l'association bétaméthasone propionate/calcipotriol qu'avec le dermocorticoïde seul. Les essais cliniques allaient dans ce sens mais peinaient à le prouver car ce critère n'était pas bien individualisé. De plus, l'atrophie clinique n'apparaît visuellement qu'après plusieurs mois, or les essais sont souvent trop courts. Une étude menée sur 10 patients porteurs de plaques de psoriasis sur l'hémicorps droit/hémicorps gauche avec application de l'association/bétaméthasone seule a montré à 4 semaines, sur des biopsies cutanées, une diminution de l'épaisseur dermique et épidermique significativement supérieure du côté dermocorticoïde seul.

>>> Une nouvelle association de molécules : l'halobétasol (HB), mais dosé à 0,01 %, et le tazarotène (TAZ) à 0,045 % (commercialisé à 0,05 % et 0,1 %) [4]. L'essai de phase II est multicentrique, en double aveugle, randomisé. Il est testé contre le véhicule et ses 2 composants séparément dans le même véhicule et porte sur 212 patients pendant une durée de 8 semaines. Les succès sont jugés comme dans l'essai précédent. À 2 semaines, le mélange est déjà nette-

mentsupérieur au véhicule. À 8 semaines, les succès représentent 52,5 % pour l'association, 33,5 % pour l'HB, 18,6 % pour le TAZ et 9,7 % pour le véhicule. Au niveau du TAZ, on constate plus d'irritation et quelques rares cas d'atrophie cutanée pour l'HB. Il s'agit donc peut-être d'un futur traitement intéressant. L'association semble très acceptable au niveau cosmétique et permettrait de renouveler l'intérêt pour le tazarotène, peu utilisé seul.

■ Le méthotrexate

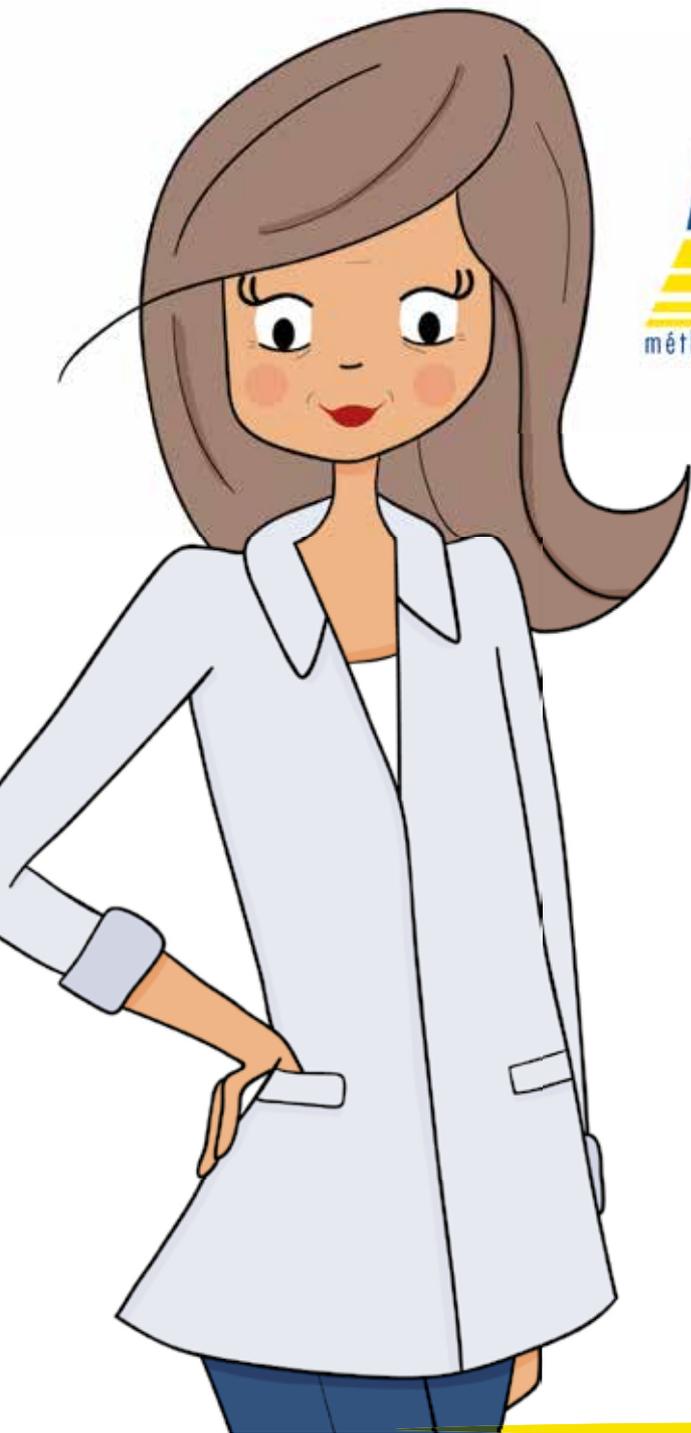
1. Les recommandations de la SFD

>>> La dose initiale de méthotrexate (MTX) dans l'AMM est de 2,5 à 5 mg la 1^{re} semaine pour dépister d'éventuels effets toxiques inhabituels. Beaucoup d'experts ne pratiquaient plus ainsi depuis longtemps et attaquaient directement à la dose thérapeutique. Les recommandations ne conseillent plus de commencer à cette dose faible qui fait perdre 1 semaine pour l'instauration d'une dose efficace.

>>> Les doses recommandées sont de 17,5 à 22,5 mg par semaine si insuffisant à 8 semaines avec possibilité d'aller jusqu'à 25 mg. La prise orale est privilégiée et la forme injectable réservée aux patients présentant des troubles digestifs avec les comprimés. L'acide folique est recommandé à 5 mg, 24 heures plus tard.

>>> La surveillance conseillée est la NFS et un bilan hépatique régulièrement avant traitement puis aux semaines 2 (S2), S4 puis tous les 2 à 3 mois. Avant traitement, créatinémie, albuminémie, test de grossesse, sérologies hépatites B et C, HIV (les deux premières étant répétées tous les 3 mois). Le procollagène III tous les 6 à 12 mois ou le fibroScan tous les 1 à 2 ans.

>>> L'efficacité sur les différentes études colligées est à S16 de 45 % à PASI 75 et 18 % à PASI 90 mais à S52 de 73 % à



METO 50 mg/ml
ject® **Stylo**
méthotrexate

*Intensément METO,
Résolument PATIENT*

1 déclenchement
d'injection
sécurisé*

Plus de
20 millions
de stylos vendus
dans le monde**



- ▶ METOJECT® solution injectable en stylo prérempli à une concentration de 50 mg/ml (7,5 mg/0,15 ml ; 10 mg/0,20 ml ; 12,5mg/0,25ml; 15mg/0,30ml; 17,5mg/0,35ml; 20mg/0,40ml; 22,5mg/0,45ml; 25mg/0,50ml; 27,5mg/0,55ml; 30 mg/0,60 ml) ; est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère et active chez l'adulte ; des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ; des formes sévères et invalidantes de psoriasis récalcitrant, en cas de réponse inadéquate à d'autres types de traitements tels que la photothérapie, la puvathérapie ou les rétinoïdes ; et des formes sévères du rhumatisme psoriasique chez l'adulte.

* Notice d'information de l'utilisateur du produit
METOJECT® solution injectable en stylo prérempli

** Données internes en janvier 2018

medac

I L'Année thérapeutique

PASI 75. La poursuite du traitement est de 30,1 % à 3 ans et 15,1 % à 5 ans.

2. Modèle de prédiction d'efficacité

À partir des études CHAMPION (comparant le MTX avec l'adalimumab), un modèle de prédiction de l'obtention du PASI 75 a été élaboré [5]. Si à 4 semaines le PASI 30 n'est pas atteint, le PASI 75 à 16 semaines ne sera obtenu que dans 22,1 % des cas, alors que si le PASI 30 est réalisé à 16 semaines, le PASI 75 sera obtenu dans 65,8 % des cas.

Cette étude est intéressante car il est vrai que les délais d'obtention des résultats à 3 ou 4 mois, si le patient est en échec thérapeutique, sont longs et décourageants pour le patient. Mais qui peut revoir sans problème d'agenda à 1 mois ces patients pour une consultation qui ne sera pas courte (évaluation du PASI, de la tolérance et, si pas assez efficace, passage à un autre traitement) ?

3. L'utilisation sous-dosée du MTX

En Argentine [6], une étude de pratique médicale a porté sur 221 dermatologues confirmés pratiquant notre spécialité en moyenne depuis 10 ans. 52 % prescrivait le MTX en dose initiale à 2,5-7,5 mg, 41 % à 10-15 mg et 7 % à 20-30 mg. Globalement, 76 % prescrivait le MTX à dose sous-optimale ; 30 % jugeaient ce traitement peu efficace mais c'était également ceux qui le prescrivait à une dose particulièrement sous-optimale.

4. Risque de pancytopenie sous MTX

>>> Une publication [7] réalisée en Inde par un service d'hématologie porte sur 46 cas de pancytopenies dues au MTX, colligées entre 1996 et 2015, dont 16 sévères avec 13 décès. La dose moyenne était peu élevée (10 mg/semaine pendant 11 mois), 33 cas étaient des prescriptions pour des polyarthrites et le reste pour du psoriasis. Les premiers signes sont des érosions muqueuses, de

la fièvre et des diarrhées. Les facteurs de risque retrouvés sont l'hypoalbuminémie (23 cas), l'insuffisance rénale (14 cas), une erreur de dose (13 cas) et l'absence de prise de folates (7 cas).

>>> En Europe, les registres montrent des cas plus rares mais régulièrement les pays émergents présentent de telles publications. Il est probable qu'une couverture sociale moins protectrice entraîne une moins bonne observance pour les biologiques de contrôle. Mais il ne faut pas oublier cette complication car nos patients, même s'ils sont bien couverts socialement, sont volontiers négligents pour pratiquer les biologiques et nous trop parfois tolérants vis-à-vis de ce relâchement.

■ L'acitrétine

Une obligation nouvelle est apparue dans les règles de prescription de ce médicament dont l'AMM date de 1988. Non seulement il faut suivre les mêmes obligations que pour l'isotrétinoïne, mais ce pendant la durée du traitement et les 3 ans – au lieu des 2 ans – qui suivent son arrêt chez la femme en état de procréer. En effet, la femme ne doit pas consommer d'alcool du tout (boisson, médicament et aliment) pendant la prise et les 2 mois qui suivent son arrêt pour s'abstenir de suivre cette consigne drastique. L'acitrétine s'élimine en 2 mois mais, sous l'effet de l'alcool, elle se transforme en étrétinate dont le délai d'élimination est passé à 3 ans. L'étrétinate est, comme chacun sait, très tératogène à l'instar de tous les rétinoïdes.

Cela rend à mon avis quasiment impossible la prescription de ce traitement chez une femme en âge de procréer, et ce d'autant plus que nous disposons maintenant de beaucoup d'autres traitements systémiques utilisables pour toutes les formes de psoriasis. Les publications sur ce traitement en 2017 sont peu nombreuses et portent surtout sur son utilisation en pédiatrie (publications chinoises,

turques et italiennes) où il reste très intéressant car il semble plus efficace et mieux toléré que chez l'adulte.

Une étude multicentrique de cohorte en Turquie [8] portant sur 289 enfants a montré un PASI 75 atteint dans 48,5 % des cas contre 34 % et 40 % respectivement pour le MTX et la ciclosporine avec une poursuite du traitement à 1 an de respectivement 36,9 %, 21 % et 15 % (le faible taux de poursuite de prescription n'était, selon les auteurs, pas en rapport avec des effets secondaires mais avec la prudence des thérapeutes due au jeune âge des patients).

■ Autres traitements

1. La nutrition

On essaye depuis longtemps de trouver une relation entre psoriasis et alimentation. Tout ce qui réduit l'inflammation peut diminuer le psoriasis, qui est une maladie inflammatoire chronique.

L'étude SU.VI.MAX 2 a suivi 8 315 personnes depuis 1994 afin de trouver d'éventuelles relations entre la nutrition et différentes pathologies, notamment inflammatoires. Le psoriasis a été identifié chez 835 patients (fort pourcentage mais il s'agit de patients de plus de 60 ans et le psoriasis a une incidence globale de 2 à 3 % mais apparaît tout au long de la vie). Les patients qui suivent un régime méditerranéen semblent avoir un psoriasis moins virulent que ceux qui n'adoptent pas ce type d'alimentation.

Un article paru dans *Science* [9] rapporte une recherche sur le flavonoïde cyanidine A18 contenu principalement dans les fruits et les légumes. Ce flavonoïde est capable d'inhiber la fixation de l'IL17A sur son récepteur, améliorant ainsi les conséquences d'une injection d'IL17 sur les kératinocytes.

Comme on le sait, une bonne hygiène de vie influe sur le psoriasis. Rien d'éton-

nant à ce que, peu à peu, se dégagent des preuves que l'hygiène alimentaire participe à ce processus.

2. Les lasers

On recense toujours beaucoup de publications sur laser et psoriasis mais aussi toujours les mêmes défauts de faibles séries, le plus souvent monocentriques et non randomisées.

Une étude [10] menée sur 20 patients porteurs de psoriasis sur moins de 10 % de la surface corporelle a été randomisée droite/gauche avec le laser Excimer 308 nm. D'un côté a été appliqué un protocole de départ à 70 % de la dose érythémale minimale (DEM) et une augmentation de 20 % par séance, et de l'autre 200 % de la DEM et 25 % d'augmentation. Les résultats sont décevants : 6 patients blanchis, 12 significativement améliorés et 2 en échec. Maintien moyen du résultat : 4 mois. Pas d'avantage pour le protocole plus puissant et seulement des brûlures allant jusqu'aux bulles.

Cette étude me rappelle une publication quasiment similaire datant du début de l'utilisation du laser Excimer il y a déjà de nombreuses années avec presque les mêmes résultats. Donc un traitement cher et peu intéressant et pour lequel je n'ai jamais lu une publication sur le long terme, ces brûlures et érythèmes n'étant certainement pas sans conséquences s'ils se répètent. Parfois, les patients peuvent voir sur internet des propositions vantant des résultats excellents au prix de séances onéreuses pratiquées dans des centres souvent éloignés de chez eux. S'ils nous en parlent, je pense qu'il ne faut pas les encourager dans cette démarche.

Pour les ongles [11, 12], il existe également des publications avec des résultats qui semblent intéressants sur de petites séries non randomisées. Ces traitements sont proposés à des patients ayant des psoriasis localisés purement aux ongles ou accompagnés de psoriasis légers par

ailleurs pour lesquels on hésite à passer à des traitements systémiques. Le principe est de jouer sur l'hypervascularisation de la matrice avec des lasers vasculaires (en sachant que bien des ongles atteints sont gênants avec une atteinte purement du lit).

Une étude [10] avec le laser Nd:YAG sur 16 patients pratiquant 1 séance par mois pendant 3 mois ont vu le NAPSÍ de base à $26 \pm 7,2$ passer à $5,7 \pm 4,3$. Une autre étude compare les lasers à colorant pulsé (LCP) et le Nd:YAG associés pendant 1 semaine après les séances à l'application du mélange calcipotriol-bétaméthasone gel avec 4 séances sur 4 mois [5]. Le NAPSÍ baisse de 15,46 en moyenne avec les mêmes résultats pour les 2 mais moins de douleurs pour le LCP. Les deux études ne suivent pas sur le long terme et on ne sait pas combien de mois le bénéfice perdure. Les essais de laser à colorant pulsé sur des plaques étaient suivis d'améliorations très durables dans un bon nombre de cas. En cas de psoriasis des ongles isolés résistants aux traitements classiques (le traitement local de référence dans les recommandations du groupe de la SFD psoriasis reste les injections périunguées de corticoïdes) et pour lesquels on hésite à donner un traitement systémique chez un patient pouvant déboursier le prix des séances, pourquoi ne pas essayer ?

3. Les corticoïdes systémiques

Tous les ans, un pays sort une étude basée sur les prescriptions relevées dans les organismes sociaux de remboursements médicaux où l'on met tristement en évidence que les corticoïdes systémiques sont largement prescrits pour le psoriasis alors qu'ils sont contre-indiqués dans les recommandations internationales.

C'est le cas en 2017 de la Corée [13] qui a étudié ses registres de prescription de 2010 à 2014. Il apparaît ainsi que 26,4 % des patients psoriasiques ont reçu ce traitement pour leur maladie surtout en prescription hospitalière. En ce qui concerne les patients âgés vivant à la

campagne et bénéficiant de l'aide médicale, le traitement était prescrit par le généraliste.

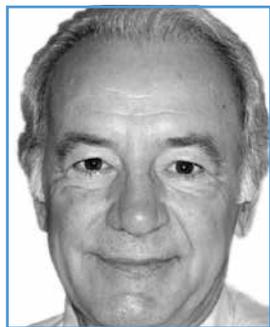
BIBLIOGRAPHIE

1. PARISER D, BUKHALO M, GUENTHNER S *et al.* Two multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison studies of a novel enhanced lotion formulation of halobetasol propionate, 0.05%, versus its vehicle in adult subjects with plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:234-240.
2. ALINIA H, MORADI TUCHAYI S, SMITH JA *et al.* Long-term adherence to topical psoriasis treatment can be abysmal: a 1-year randomized intervention study using objective electronic adherence. *Br J Dermatol*, 2017;176:759-764.
3. HASHIM PW, NIA JK, TERRANO D *et al.* A Comparative Study to Evaluate Epidermal Barrier Integrity of Psoriasis Patients Treated With Calcipotriene/Betamethasone Topical Suspension Versus Betamethasone Dipropionate 0.05% Lotion. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:747-752.
4. SUGARMAN JL, GOLD LS, LEBWOHL MG *et al.* A phase 2, multicenter, double-blind, randomized, vehicle controlled clinical study to assess the safety and efficacy of a halobetasol/tazarotene fixed combination in the treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:197-204.
5. GORDON KB, BETTS KA, SUNDARAM M *et al.* Poor early response to methotrexate portends inadequate long-term outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis. Evidence from 2 phase 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:1030-1037.
6. MAZZUOCOCCO LD, LUNA PC, MARCIANO S *et al.* Real world prescription trends of methotrexate for psoriasis in Argentina: result of a national survey. *J Dermatol Treatment*, 2017;28:631-634.
7. AJMANI S, PREET SINGH Y, PRASAD S *et al.* Methotrexate-induced pancytopenia: a cases series of 46 patients. *Int J Rheum Dis*, 2017;20:846-851.
8. ERGUN T, SECKIN GENGOSMANOGLU D, ALPSOY E *et al.* Efficacy, safety and drug survival of conventional agents in pediatric psoriasis: a multicenter cohort study. *J Dermatol*, 2017;44:630-634.
9. LIU C, ZHU L, FUKUDA K *et al.* The flavonoid cyanidin blocks binding of the cytokine interleukin-17A to the

I L'Année thérapeutique

- IL-17RA subunit to alleviate inflammation immunologic. *Sci Signal*, 2017;10. pii: eaaf8823. doi: 10.1126/scisignal.aaf8823.
10. HIGGINS E, RALPH N, RYAN S *et al.* A randomized half body prospective study of low and medium dose regimens using the 308 nm excimer laser in the treatment of localised psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 2017;28:8-13.
 11. KARTAL SP, CANPOLAT F, GONUL M *et al.* Long pulsed Nd:Yag laser treatment for nail psoriasis. *Dermatol Surg*, 2018;44:227-233.
 12. ARANGO-DUQUE LC, RONCERO-RIESCO M, USERO BÁRCENA T *et al.* Treatment of nail psoriasis with Pulse Dye Laser plus calcipotriol betamethasone gel vs. Nd:YAG plus calcipotriol betamethasone gel: an intrapatient left-to-right controlled study. *Actas Dermosifiliogr*, 2017;108:140-144.
 13. EUN SJ, SIHYEOK J, LEE JY *et al.* High rate of systemic corticosteroid prescription among outpatient visits for psoriasis: A population-based epidemiological study using the Korean Health Insurance database. *J Dermatol*, 2017;44:1027-1032.

L'auteure a déclaré être conférencière pour les laboratoires Novartis, Janssen, Celgène et LEO Pharma.



→ M. JEANMOUGIN

Actualités en photothérapie

En 2016, peu de publications innovantes ont été consacrées aux photothérapies. Elles rappellent surtout le très bon rapport coût/efficacité des UVB à spectre étroit (UVB-SE), permettant d'économiser les traitements topiques ou les biothérapies.

Traitements associés à la photothérapie UVB-SE

>>> Les dermatologues écossais ont réalisé une étude observationnelle de cohorte chez 1 749 psoriasiques ayant bénéficié d'une cure de photothérapie UVB-SE, en comparant l'utilisation de traitements topiques avant et après la photothérapie [1]. Pendant les 12 mois suivant l'arrêt des UVB-SE (obtention de patients blanchis ou quasi blanchis dans 75 % des cas), 71 % des sujets avaient fortement réduit leurs traitements locaux : 30 % n'utilisaient plus d'analogues de la vitamine D et 25 % plus de dermocorticoïdes. Cette réduction de l'utilisation des traitements topiques constitue un autre paramètre pour objectiver l'efficacité à long terme de la photothérapie UVB-SE.

>>> Il est reconnu que l'association de dérivés de la vitamine D par voie topique à la photothérapie UVB-SE est synergique. Des dermatologues indiens ont entrepris une étude prospective ouverte, chez 30 patients atteints de psoriasis disséminé traités par photothérapie TL01, 3 fois par semaine pendant 12 semaines, en comparant sur 2 plaques cibles symétriques (droite/gauche) l'efficacité du tacalcitol émulsion 1 fois par jour au calcipotriol pommade 2 fois par jour, ces topiques étant appliqués après l'irradiation UVB [2]. Les plaques ciblées ont été blanchies plus rapidement avec le calcipotriol, dès la 3^e semaine de photothérapie, en 22,3 séances contre 25,3 séances avec le tacalcitol.

En pratique, lors d'une photothérapie UVB-SE, les plaques rebelles peuvent bénéficier du calcipotriol topique.

>>> Pour optimiser l'efficacité des biothérapies, plusieurs équipes leur avaient associé une cure de photothérapie UVB-SE, ce qui avait bien sûr amélioré le résultat sans que l'on puisse conclure à un effet synergique car il manquait toujours un bras comparatif UVB-SE en monothérapie... (cf. *Année thérapeutique de 2012*).

Cette critique fondamentale doit être de nouveau appliquée à une étude ouverte américaine sur l'**association aprémilast-photothérapie UVB-SE** [3] ! 29 patients atteints de psoriasis modéré à sévère (PASI > 12, DLQI > 11, PGA > 3) sous aprémilast à 30 mg 2 fois par jour ont bénéficié d'une photothérapie UVB-SE à 3 séances par semaine (incrément de 10 à 15 %) pendant 12 semaines. Au terme de cette association, chez les 22 patients ayant terminé l'étude, 73 % avaient atteint le PASI 75 et 45 % le PASI 90, avec une amélioration du PASI de 77 %, du DLQI de 68 % et du PGA de 55 %.

Ces résultats sont largement supérieurs à ceux observés après 16 semaines d'aprémilast en monothérapie : obtention du PASI 75 dans 30 % des cas, réduction moyenne du PASI de 51 %.

Parmi les effets secondaires, il faut retenir un érythème modéré dans 38 % des cas et une brûlure du second degré chez un sujet, imputable certes à la photothérapie mais soulevant une éventuelle photosensibilité à l'aprémilast (non connue antérieurement).

En conclusion, avant d'utiliser cette association thérapeutique, des études plus rigoureuses sont indispensables avec révision du protocole de photothérapie et surtout inclusion d'un groupe contrôle photothérapie seule.

>>> Lors d'une cure de photothérapie ou d'un traitement systémique, quelques plaques psoriasiques localisées s'avèrent résistantes. Elles peuvent bénéficier d'irradiations "ciblées" à haute dose de laser Excimer 308 nm. Leur blanchiment permet alors de réduire les doses d'UVB ou de médicaments [4].

En vrac

>>> Le psoriasis des jambes est notamment résistant à la photothérapie, chacun ayant pu constater à la fin de la

ABSOLUMENT STELARA®



Stelara®
(ustekinumab)

Complice au fil des saisons

1^{ère} anti-interleukines indiquée dans le :

Psoriasis en plaques de l'adulte :

STELARA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).

Psoriasis en plaques de la population pédiatrique (adolescent) :

STELARA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies.

Place dans la stratégie thérapeutique :

Chez l'adulte et chez l'adolescent à partir de 12 ans, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie,
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Médicaments d'exception : prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique.

PIH à 1 an : initiation et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.

ACCÉDER AUX MENTIONS LÉGALES DU PRODUIT EN FLASHANT LE QR CODE CI-CONTRE OU EN CONSULTANT LA BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)



1. Ustekinumab Periodic Benefit Risk Evaluation Report /Periodic Safety Update Report - 1 January 2016 to 31 December 2016 – p4 • 2. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C *et al.* A human interleukine-12/23 monoclonal antibody for the treatment of Psoriasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 580-92.

I L'Année thérapeutique

cure une réponse partielle des plaques des extrémités inférieures alors que le reste du corps est blanchi. Cette réponse partielle peut s'expliquer par une résistance innée du psoriasis sur les jambes, par une tolérance naturelle plus élevée aux UV que sur le tronc, et surtout par une réduction de 20 % de l'émission des tubes fluorescents à leurs extrémités. Une stratégie en 2 étapes est rappelée par des dermatologues californiens [5] : – première étape : faire monter le patient sur un marchepied (si le plancher de la cabine est assez dur pour le permettre...) ; – seconde étape : à la fin de la séance corps entier, le visage et le tronc sont couverts, les jambes peuvent alors bénéficier d'un supplément d'irradiation. Cette astuce est tout à fait réalisable en pratique quotidienne, notamment par les photothérapeutes dépourvus de modules pour l'irradiation localisée des jambes.

>>> D'autres dermatologues californiens ont étudié l'impact de la photothérapie à domicile dans une cohorte rétrospective (de mars 2015 à février 2016) de psoriasis traités par une biothérapie ou par l'aprémilast en comparant 2 groupes : – 173 patients ayant bénéficié de 150 jours de photothérapie à domicile ; – 1024 patients sous biothérapie ou aprémilast pendant au moins 6 mois mais n'ayant pas débuté une photothérapie.

L'arrêt des biothérapies et de l'aprémilast a été observé chez 24,9 % des patients ayant reçu la photothérapie à domicile *versus* seulement 10 % dans le groupe n'ayant pas eu la photothérapie [6].

Cette étude relance l'intérêt de la photothérapie à domicile, notamment pour son excellent rapport coût/efficacité, les biothérapies coûtant sur une année 10 à 30 fois plus cher qu'une cure de photothérapie à domicile.

>>> Le traitement des pustuloses palmoplantaires est souvent difficile. En 2016, une équipe chinoise avait rapporté l'efficacité de la photothérapie UVA1 à fortes doses (cf. *Année thérapeutique de 2016*).

La même équipe, dans une étude contrôlée (randomisation droite/gauche) chez 64 patients, a constaté une réduction du score PPPASI nettement plus importante avec les UVA1 qu'avec les UVB-SE (irradiation 3 fois par semaine sur 30 séances) sans effet secondaire phototoxique [7].



P.-A. BECHEREL, E. BEGON

BIBLIOGRAPHIE

1. FOERSTER J, BOSWELL K, WEST J *et al.* Narrowband UVB treatment is highly effective and causes a strong reduction in the use of steroid and other creams in psoriasis patients in clinical practice. *PLoS One*, 2017;12:e0181813.
2. DUA I, AGGARWAL K, JAIN VK. Comparative evaluation of efficacy and safety of calcipotriol *versus* tacalcitol ointment, both in combination with NBUVB phototherapy in the treatment of stable plaque psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2017;33:275-281.
3. BAGEL J, NELSON E, KEEGAN BR. Aprémilast and Narrowband ultraviolet-B combination therapy for treating moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:957-962.
4. FRITZ K, SALAVASTRU C. The 308 nm Excimer laser for the treatment of psoriasis and inflammatory skin diseases. *Hautarzt*, 2018;69:35-43.
5. JEON C, NAKAMURA M. "Two-step phototherapy" for treatment-resistant psoriasis on the lower extremities. *J Am Acad Dermatol*, 2017,77:e101.
6. CLICK J, ALABASTER A, POSTLETHWAITE D *et al.* Effect of availability of at-home phototherapy on the use of systemic medications for psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2017;33:345-346.
7. SU LN, REN J, CHENG SM *et al.* UVA1 vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of palmoplantar psoriasis: a pilot randomized controlled study. *Lasers Med Sci*, 2017,32:1819-1823.

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

Quoi de neuf dans les biothérapies et l'aprémilast ?

L'innovation thérapeutique se poursuit dans le domaine des biothérapies du psoriasis modéré à sévère. Nous disposons actuellement de 6 agents biologiques ciblant 3 cytokines clé de la physiopathologie du psoriasis : les anti-TNF (étanercept, adalimumab et infliximab), l'ustekinumab ciblant les cytokines IL12 et 23 et les nouveaux agents anti-IL17 (secukinumab et ixékizumab). Une nouvelle biothérapie anti-IL17 (brodalumab) sera commercialisée en 2018. Mais c'est l'arrivée prochaine de biologiques ciblant spécifiquement l'interleukine 23 qui signe l'innovation pharmaceutique de cette année et des prochaines. Ces molécules ont pour avantage leur efficacité, le faible nombre d'injections et surtout leur haute capacité de rémanence de blanchiment à l'arrêt des injections.

À côté de ces biothérapies, l'aprémilast, molécule peu toxique, s'administrant *per os* et ne nécessitant pas de bilan, fait également depuis peu partie de notre arsenal thérapeutique.

1. L'aprémilast

On rappelle que l'aprémilast (Otezla®), seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARDs), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une

réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur. Il est également indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique, modéré à sévère, chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques (dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVAthérapie).

● **Données d'efficacité**

>>> **Nouvelles études d'efficacité de l'aprémilast**

L'étude LIBERATE a évalué l'efficacité comparée de l'aprémilast et de l'étanercept dans une étude prospective randomisée *versus* placebo ayant inclus 215 patients en 3 bras [1]. L'étanercept s'est révélé très légèrement supérieur à l'aprémilast avec un score PASI 75 atteint par 40 % sous aprémilast et 48 % sous étanercept. L'extension de cette étude jusqu'à presque 2 ans a confirmé le maintien d'une réponse PASI 75 chez environ la moitié des patients traités [2]. Ces bons résultats sont néanmoins à tempérer puisque seuls 60 % des patients ont poursuivi le traitement jusqu'à S104 et l'analyse a été réalisée avec la méthode statistique la plus "indulgente" (LOCF ou *Last Observation Carrier Forward*).

Dans le psoriasis palmoplantaire, une étude randomisée *versus* placebo a inclus 100 patients répartis en 2 bras [3]. Le principal critère d'évaluation était un quasi blanchiment/blanchiment (PPGA 0 à 1) à la semaine 16. Sur ce critère dur, à 4 mois, les résultats sont de 14 % *versus* 4 % en faveur de l'aprémilast, mais la différence n'est pas significative. À partir de la 16^e semaine, tous les patients recevaient de l'aprémilast et, à 32 semaines, 24 % étaient significativement améliorés.

>>> **Que nous apprennent les études en vie réelle ?**

Une étude prospective britannique, monocentrique, a permis d'inclure 59 patients âgés en moyenne de 50 ans

et suivis pendant 9 mois [4]. Il s'agissait de patients psoriasiques, modérés à sévères, comme en atteste leur score PASI moyen qui était de 16 avant traitement. La majorité des patients (87 %) étaient naïfs de biologiques. Le premier enseignement de cette série est que l'efficacité PASI est supérieure en vie réelle comparativement à celle rapportée dans les études puisque, à 16 semaines, 47 % des patients atteignaient la réponse PASI 75 et 25 % un quasi-blanchiment/blanchiment (PASI 90-100).

Dans une autre étude vie réelle autrichienne [5] ayant porté sur 48 patients, la durée de maintien thérapeutique (*drug survival*) est de 12 semaines et seuls 6 % des patients ont atteint la réponse PASI 90. Les résultats n'étaient pas différents chez les patients obèses de cette courte série.

Une étude canadienne rétrospective [6] portant sur 208 patients traités par aprémilast montre un arrêt pour intolérance chez 19 % des patients, bien plus que le taux observé dans les études randomisées (5 %).

Une étude en vie réelle grecque [7] conduite chez 51 patients rapporte une réponse variant entre PASI 50 et 75 chez 70 % des patients et un blanchiment chez 18 % d'entre eux. Il est à noter dans cette série que 4 patients sur 10 ont arrêté le traitement avant 4 mois, principalement pour effets secondaires ou inefficacité.

Une étude canadienne portant sur 34 patients a montré un résultat PASI 75 chez 56 % des patients mais 2/3 ont présenté un effet secondaire (céphalées, diarrhée, perte de poids...) amenant à un arrêt prématuré de la molécule chez 15 % d'entre eux avant 4 mois [8].

Enfin, la plus grande base de données en vie réelle est issue des données d'assurance américaine ayant analysé l'efficacité rétrospective chez 7 517 patients ayant reçu au moins une dose d'aprémilast entre octobre 2015 et janvier 2016.

L'étude a interrogé une large base de données abondée par plus de 5 000 dermatologues nord-américains [9]. 3/4 de ces patients n'avaient reçu que des topiques auparavant. Un PGA 0 à 1 (blanchi à quasi blanchi) est observé chez 26 % des patients.

>>> **Aprémilast et psoriasis modéré ?**

C'est à cette question que s'est attaquée l'étude UNVEIL [10] qui a comparé l'efficacité de l'aprémilast (148 patients) *versus* placebo (73 patients) chez des patients naïfs de tout traitement systémique/biologique et présentant un psoriasis léger à modéré (surface cutanée atteinte entre 5 et 10 % ; maximum PGA 3). À 16 semaines, un PGA 0/1, à savoir blanchiment/quasi-blanchiment, est observé chez 30 % des patients sous aprémilast, chiffre inférieur à celui observé dans les études princeps ESTEEM 1 et 2.

>>> **Les associations thérapeutiques**

Des stratégies d'association ont été rapportées, bien sûr hors AMM en France. Par exemple, la combinaison d'aprémilast avec UVB à spectre étroit (NB-UVB) s'est montrée efficace sans aucun effet secondaire inattendu [11]. L'association avec le MTX est utilisée surtout par les rhumatologues.

● **La tolérance**

>>> **Effets secondaires les plus fréquents**

Les 3 principaux effets secondaires de l'aprémilast sont la diarrhée, les nausées et les céphalées. La diarrhée est évaluée à 15 % des cas dans les études randomisées. La diarrhée induite par l'aprémilast est de type sécrétoire, liée à son mécanisme d'action [12]. L'élévation du taux d'AMP cyclique entraîne une sécrétion tubulaire accrue par action sur les canaux chlores des cryptes épithéliales. Des mécanismes compensateurs de cette hypersécrétion expliqueraient que ce symptôme soit résolutif après les

I L'Année thérapeutique

premières semaines de traitement chez un grand nombre de patients. Outre les conseils hygiéno-diététiques d'usage (régime alimentaire riche en légumes cuits pauvres en fibres, boisson abondante mais pas lactée, peu de lipides), un anti-diarrhéique de type anti-sécrétoire peut être prescrit.

>>> Le risque suicidaire

Des données internationales (études cliniques et données post-commercialisation) semblent indiquer un lien de causalité entre les idées et comportements suicidaires et l'utilisation de l'aprémilast. Bien que peu fréquent (1/1 000 à 1/100), ce risque doit être pris en compte lors de la prescription de cet inhibiteur des PDE4 [12]. Il est cependant important de souligner que les comportements suicidaires et la dépression sont plus fréquents chez les patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique que dans la population générale.

Dans les études cliniques contrôlées, il a été observé que l'incidence d'idées et de comportements suicidaires était légèrement plus importante chez les patients traités par l'aprémilast par rapport au placebo. Depuis la commercialisation jusqu'au 20 mars 2016, environ 105 000 patients ont été exposés à l'aprémilast. Les données de post-commercialisation allant jusqu'au 20 mars 2016 ont identifié 65 cas : 5 suicides, 4 tentatives de suicide, 50 cas d'idées suicidaires, 5 cas de dépression suicidaire et 1 cas de comportement suicidaire. Dans les 32 cas sur 65 pour lesquels des informations étaient disponibles, les patients mentionnaient une amélioration après l'arrêt du traitement.

Sur la base de ces données, il est recommandé d'évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque de l'instauration ou de la poursuite du traitement par l'aprémilast chez les patients présentant ou ayant présenté antérieurement des symptômes psychiatriques ou encore lorsqu'un traitement concomitant par

d'autres médicaments susceptibles de provoquer des effets indésirables psychiatriques est utilisé ou envisagé. De plus, il est recommandé d'arrêter le traitement par apremilast en cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes psychiatriques ou si des idées ou tentatives de suicide sont identifiées [12].

2. Les anti-TNF

Ces molécules sont historiquement les premiers traitements biologiques utilisés dans la prise en charge des psoriasis modérés à sévères. Ils sont donc bien connus désormais et les nouveautés concernent essentiellement l'arrivée des biosimilaires.

● Qu'est-ce qu'un biosimilaire ?

Selon la définition de l'ANSM, "*c'est un médicament similaire à un médicament biologique (substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant, ou dérivée de ceux-ci) de référence qui a déjà été autorisé en Europe*". Les médicaments biosimilaires sont évalués par l'agence européenne des médicaments (EMA). Ils doivent avoir des propriétés physicochimiques et biologiques similaires, la même substance et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence. Enfin, l'efficacité et la sécurité d'emploi doivent être équivalentes au médicament de référence.

La production des médicaments biologiques est complexe. Elle repose sur des organismes vivants qui ont une variabilité intrinsèque pouvant entraîner des différences de fabrication (parfois entre des lots de produits de la même marque) et par conséquent de propriétés cliniques. Si bien que le principe de substitution, valable pour les génériques, ne s'applique pas aux biosimilaires. C'est pourquoi l'EMA a délivré une autorisation de mise sur le marché (AMM) sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques et pas seulement sur la bioéquivalence comme c'est le cas pour les génériques.

Les biosimilaires de l'infliximab (Inflectra[®], Remsima[®], Flixabi[®]) ont une structure moléculaire très proche de celle du Remicade[®]. Des différences de fucosylation entre les deux molécules ont été mises en évidence, pouvant diminuer l'affinité du biosimilaire pour le récepteur. Cependant, les propriétés physicochimiques, l'activité biologique, la pharmacocinétique, la toxicité chez l'animal et chez le volontaire sain sont similaires entre le Remicade[®] et les biosimilaires de l'infliximab [13].

● Efficacité et sécurité d'utilisation des biosimilaires

Deux essais de phase III, dénommés PLANETRA et PLANETAS, ont démontré une efficacité similaire du Remicade[®] et de son biosimilaire dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, respectivement [13, 14]. Il faut en effet rappeler que pour obtenir leur agrément, les biosimilaires doivent démontrer une efficacité comparable à la molécule princeps dans une seule indication, en l'occurrence ici dans une indication rhumatologique. Les résultats de la phase d'extension de 48 semaines, pendant laquelle les patients recevant le Remicade[®] au cours de la phase initiale ont reçu son biosimilaire ensuite, ont été communiqués. Les deux produits ont une efficacité et une tolérance en tout point semblables, qu'il s'agisse de la réponse clinique, biologique ou radiologique.

Les anticorps monoclonaux comme l'infliximab induisent une réaction immunitaire, notamment la formation d'anticorps (appelés ADA, pour *Anti Drug Antibody*) dirigés contre ces médicaments. Les ADA diminuent l'efficacité et la tolérance des médicaments biologiques. Dans les deux essais susmentionnés, l'incidence des ADA était identique chez les patients ayant reçu le biosimilaire et le produit de référence. Le taux d'immunisation était similaire chez les patients qui sont passés du Remicade[®] au biosimilaire et chez ceux qui ont reçu le biosimilaire pendant

toute la durée de l'essai. Ainsi donc, les biosimilaires de l'infliximab ont un profil d'immunogénicité semblable à celui de l'anticorps de référence dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

Dans les essais PLANETRA et PLANETAS, l'incidence et la sévérité des effets indésirables étaient similaires selon que les patients recevaient le Remicade® ou son biosimilaire. Cependant, les essais de phase III avaient une puissance insuffisante pour détecter des différences de tolérance entre les deux produits. C'est pourquoi un plan de pharmacovigilance a été mis en place pour le suivi des biosimilaires de l'infliximab.

● **Comment prescrire un biosimilaire pour un anti-TNF en 2018 ?**

Seul le médecin autorisé à prescrire le médicament biologique de référence peut prescrire le biosimilaire correspondant, tout au long du parcours du patient. Comme pour toute prescription, il convient de prescrire dans le cadre d'une décision partagée entre le médecin et son patient. Selon la réglementation, la prescription d'un médicament biologique s'effectue en dénomination commune et en nom de marque. Elle doit respecter les règles habituelles de bonne prescription que sont :

- l'information du patient, qui doit savoir ce qu'il reçoit ;
- la surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
- la traçabilité du médicament prescrit, dans le dossier médical du patient.

Le médecin en charge du suivi peut proposer, tout au long du parcours du patient, de changer un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires de l'ANSM, ce qui définit l'interchangeabilité. La loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2017 a modifié les règles en vigueur relatives au recours aux médicaments biosimilaires, il est désormais possible de remplacer à tout

moment du traitement un médicament biologique par un médicament biologique similaire (article L. 5125-23-2 du Code de la santé publique). Cette modification de la législation s'est notamment appuyée sur un rapport de l'ANSM, qui fait état de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité relatives à ces médicaments au sein de l'Union européenne, et sur l'évolution des connaissances [15]. Néanmoins, contrairement à une idée reçue, la substitution systématique par le pharmacien, lors de la délivrance d'un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires de l'ANSM, n'est pas possible à ce jour, en l'absence de décret d'application (ce qui ne correspond pas à ce qui est fait le plus souvent en pharmacie hospitalière pour des raisons d'économies budgétaires évidentes). Ainsi, la prescription d'un médicament biosimilaire n'induit aucune obligation supplémentaire d'information du patient ou de traçabilité pour le prescripteur.

● **Concernant l'adalimumab**

Pas moins de 4 biosimilaires vont être disponibles en 2018 : Amgevita®, Solymbic®, Imraldi® et Cyltezo®. La fin du brevet pour ce "blockbuster" des biothérapies (médicament le plus vendu au monde en 2016) aiguise bien des appétits chez les industriels. Et cette liste va encore s'allonger en 2019... Comme le veulent les obligations médico-légales (*cf. supra*), ils sont totalement superposables et interchangeables avec l'Humira® princeps.

● **Ultime mise au point sur les complications infectieuses des anti-TNF**

Le risque infectieux est toujours au premier plan des préoccupations d'un praticien lorsqu'il prescrit un traitement anti-TNF. Le risque tuberculeux est par exemple prévenu par des tests tuberculiniques systématiques et par la mise en place d'une prophylaxie. Pour vérifier le risque infectieux global, les données

de 2 cohortes de l'association des dermatologues britanniques, l'une sur les patients traités par biologique (BADBIR), l'autre sur les patients traités par des systémiques non biologiques, ont été comparées [16].

Aucun surrisque n'a été observé pour aucune des 3 molécules testées (étanercept, adalimumab et ustekinumab) par rapport aux traitements conventionnels. Le risque infectieux ne devrait donc pas être un facteur déterminant dans la décision thérapeutique d'instaurer un traitement biologique au cours du psoriasis, aussi bien pour le médecin que pour son patient. Ce résultat ne concerne pas les anti-IL17 désormais disponibles en France (*cf. infra*) ni bien sûr les anti-IL23 à venir. Les données sur l'infliximab ne sont pas non plus abordées, le surrisque infectieux étant en l'occurrence connu et déjà publié et abordé dans cette revue en 2016.

Les études avec résultats négatifs ne sont pas souvent citées ou mises en exergue, alors que leur apport dans la pratique peut être fondamental. L'étude présentée ici porte sur des effectifs conséquents et rarement atteints dans la littérature (plus de 5 000 malades) ; elle est de plus prospective, ce qui conforte la solidité des conclusions. Ainsi donc, les infections sévères ne sont pas plus fréquentes et, si elles doivent être prévenues comme pour tout immunosuppresseur, elles ne constituent donc pas un frein à la prescription des biologiques, au moins pour les 3 molécules considérées ici.

● **Anti-TNF et comorbidités**

L'effet des médicaments biologiques sur les comorbidités suscite un intérêt croissant. Des études antérieures réalisées dans le cadre de l'arthrite rhumatoïde ont révélé que les inhibiteurs du TNF pourraient réduire le risque d'infarctus du myocarde. Des études conduites avec des patients atteints de psoriasis ont, par la suite, montré que les inhibiteurs du TNF ralentissaient la progression de



taltz[®]
(ixékizumab)
injectable

REDÉCOUVRIR ma peau
RETROUVER le geste

1 injection/mois après la phase d'induction

Psoriasis en plaques modéré à sévère &

Rhumatisme psoriasique avec psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant

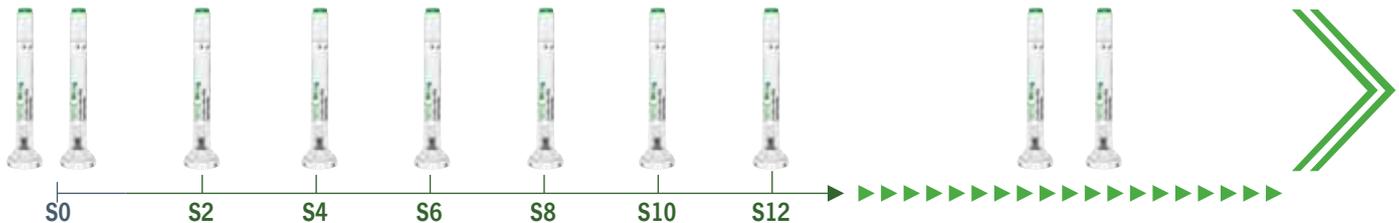
INITIATION

INDUCTION

(toutes les 2 semaines)

ENTRETIEN

(toutes les 4 semaines)

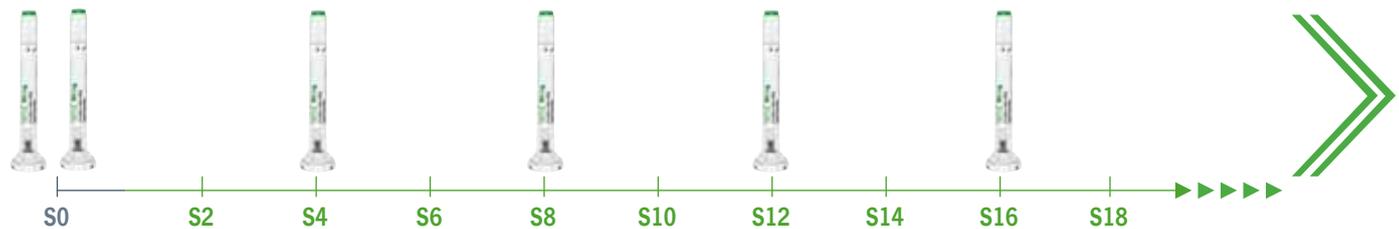


1 injection/mois après l'initiation

Rhumatisme psoriasique

INITIATION

TOUTES LES 4 SEMAINES



En l'absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines, un arrêt du traitement doit être envisagé. Certains patients ayant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 20 semaines

• Taltz® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. ⁽¹⁾

PSORIASIS - A réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :
– un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
– et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. ⁽²⁾

NOUVELLE INDICATION - NON REMBOURSÉE À CE JOUR

• Taltz®, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) (voir rubrique 5.1). ⁽¹⁾

RHUMATISME PSORIASIQUE - Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 26 janvier 2018 (demande d'admission à l'étude).

Pour une information complète sur le produit, vous pouvez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou la section « Médicaments et DM » sur le site internet du laboratoire Lilly (www.lilly.fr).

TALTZ® est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2^{ème} alinéa du code de la sécurité Sociale) et sa prescription doit se faire dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. ⁽¹⁾

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit TALTZ®. (2) TALTZ® : Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016.

I L'Année thérapeutique

l'athérosclérose et réduisaient la rigidité aortique ainsi que le risque d'infarctus du myocarde. Outre les inhibiteurs du TNF, le méthotrexate et les photothérapies ont également été associés à une réduction du risque de MACE (*Major cardiovascular effects*). Il est probable que la réduction de l'inflammation systémique par un traitement efficace chez les patients atteints de psoriasis sévère soit généralement associée à une réduction du risque cardiovasculaire.

Bien que les inhibiteurs du TNF (et sans doute aussi d'autres médicaments biologiques) pourraient réduire le risque de maladies cardiovasculaires, il n'est pas recommandé de prescrire un tel traitement explicitement dans cette optique. Les données relatives à l'effet cardioprotecteur de ces médicaments proviennent d'études observationnelles et des données supplémentaires sont nécessaires pour prouver l'existence d'un lien de causalité. Des études actuellement en cours évaluent les répercussions de substances anti-inflammatoires sur le processus inflammatoire vasculaire et le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de psoriasis. En plus de leur effet potentiel sur les maladies cardiovasculaires, les inhibiteurs du TNF ont également été associés à une réduction du risque de diabète. Mais rien encore de formel, la démonstration *in vivo* reste à établir.

3. Ustekinumab (Stelara®)

Les nouveautés concernent surtout les stratégies d'optimisation d'une molécule ancienne, elle aussi bien connue quant à ses effets secondaires.

● Ustekinumab et immunogénicité : conséquences sur les modalités d'administration et d'espacement des doses

Il apparaît notamment de plus en plus que, comme pour les anti-TNF, il existe des anticorps neutralisants bloquant l'activité thérapeutique de la molécule, contrairement aux anti-IL17 qui n'en

gènèrent que très peu. Dans les études cliniques, l'incidence des anticorps anti-ustekinumab était plus élevée chez les patients de plus de 100 kg recevant 45 mg en comparaison de ceux recevant 90 mg (18,4 % vs 2,2 % dans PHOENIX 1 et 13,6 % vs 6,7 % dans PHOENIX 2). De faibles concentrations sériques semblent donc exposer à un surrisque d'immunisation. En moyenne, 8 % des patients traités par ustekinumab développent des anticorps anti-médicaments qui sont, en majorité, neutralisants. Chez ces patients, la réponse tend à être plus faible [17]. Une stratégie de réduction de dose est donc *a priori* à éviter au moins chez des patients qui se seraient au préalable immunisés contre d'autres agents biologiques. De plus, compte tenu des données actuellement disponibles, devant une réponse partielle sous ustekinumab 45 mg à S28, il semble préférable de proposer une majoration de la dose à 90 mg plutôt qu'un rapprochement de doses.

L'adjonction d'un traitement systémique de type méthotrexate est également une alternative [18]. La combinaison de l'ustekinumab aux anti-TNF a été utilisée avec succès chez de rares patients présentant des réponses insuffisantes, mais au prix d'une tolérance, notamment infectieuse, parfois dégradée [19].

L'espacement des injections d'ustekinumab si elle est envisagée devrait être limitée aux patients ayant obtenu une réponse complète de manière rapide (PGA = 0 à S28). Cet aspect n'a pas été évalué spécifiquement dans le rhumatisme psoriasique.

● Ustekinumab et risque cardiovasculaire

L'ustekinumab, indiqué dans la prise en charge du psoriasis cutané et/ou articulaire, ne semble pas favoriser l'apparition d'événements cardiovasculaires. Papp *et al.* ont démontré, dans l'étude PSOLAR [20], que les patients traités par ustekinumab ne présentaient pas

plus de risques cardiovasculaires que le reste de la population. Ces données rassurantes ont été largement confirmées. Cependant, il convient de rester prudent avec cette classe thérapeutique. De précédents essais thérapeutiques concernant le briakinumab, un autre anti-IL12/23, ont montré un surrisque cardiovasculaire chez les patients traités, nécessitant l'interruption de l'étude. Malgré des résultats non significatifs, on constate dans le travail de Ryan *et al.* que 10 patients sur 3 179 recevant de l'ustekinumab ont présenté un effet indésirable d'origine cardiovasculaire [21]. Aucun patient du groupe placebo n'en a, en revanche, présenté. Ces données doivent nous inciter à rester prudent même si de nombreuses données de la littérature s'avèrent rassurantes.

4. Les anti-IL17 (secukinumab et ixékizumab)

Désormais 2 molécules sont disponibles en France, l'arrivée de l'ixékizumab (Taltz®) ayant complété celle du secukinumab (Cosentyx®). **Aucune étude n'a comparé l'efficacité face à face des deux anti-IL17. Par des comparaisons indirectes à la méthodologie statistique complexe, une méta-analyse des résultats des deux molécules montrent une petite supériorité de l'ixékizumab face à au secukinumab** [22]. Il semble également que, dans le rhumatisme psoriasique, l'ixékizumab montre une amélioration des dégâts structuraux, ce qui n'a jamais été mis en évidence pour le secukinumab.

● L'efficacité

>>> Le secukinumab

Le secukinumab est le biologique anti-IL17 ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études. Son efficacité est supérieure aux anti-TNF avec un quasi-blanchiment/blanchiment observé chez 60 % des patients. Des extensions des études *princeps* nous renseignent sur le maintien d'efficacité

au long cours. Une étude d'efficacité a été poursuivie jusqu'à 3 ans incluant au total 340 patients soit traités en continu par secukinumab 300 mg/mois, soit à la demande selon l'évolution. Au terme de 3 ans, les données montraient un maintien de la réponse PASI 90 chez 63 % des patients traités en continu et une absence de retentissement sur la qualité de vie (DLQI 0 à 1) chez 2/3 d'entre eux [23]. Dans cette autre étude sur 5 ans, à la posologie de secukinumab 300 mg mensuel, un bon maintien de réponse est observé. La première année, 168 patients ont été inclus et 126 ont poursuivi le traitement jusqu'à 5 ans avec un bon maintien d'efficacité, quelle que soit l'analyse statistique choisie pour interpréter les données [24]. Pour autant, plusieurs études en vie réelle semblent montrer une perte d'efficacité chez environ 1 patient sur 5 initialement bons répondeurs.

Le registre danois DERMBIO est un vaste registre national incluant exhaustivement tous les patients traités par biothérapies pour psoriasis depuis 2007 [25]. Il est riche d'enseignements, notamment en termes d'efficacité au long cours des différentes molécules et de leur profil de tolérance. Les données de cette cohorte publiées annuellement ont maintenant inclus le secukinumab. L'étude portait sur 3 495 séries de traitements chez 2 161 patients psoriatiques inclus entre 2007 et 2017 (adalimumab, n = 1 332 ; étanercept, n = 579 ; infliximab, n = 333 ; ustekinumab, n = 1 055 ; secukinumab, n = 196). Il s'agit donc des premières données vie réelle sur 2 ans concernant une biothérapie anti-IL17. Comparativement aux autres molécules, le secukinumab permettait le meilleur taux de blanchiment PASI 100 mais se révélait inférieur aux autres biothérapies en termes de maintien d'efficacité. Le taux d'infections sous secukinumab était plus élevé : 19 infections pour 100 patients-années contre 12 à 13/100 patients-années pour les autres molécules. Malheureusement, l'étude ne décrit pas plus précisément le type d'infection en cause. L'incidence

des événements cardiovasculaires (2 % ; 4 événements/196 patients) était plus élevée sous secukinumab en comparaison des autres molécules. Les résultats de ce registre sont surprenants et vont à rebours des données issues des études randomisées. Plusieurs explications peuvent être soulevées pour expliquer ces données mitigées, notamment en termes de maintien d'efficacité et de tolérance : une dose plus faible que celle préconisée en France était utilisée au Danemark (150 mg plutôt que 300 mg) sans optimisation possible de la posologie, une incidence accrue d'infections est usuellement observée la première année d'utilisation d'une biothérapie et le secukinumab est le tout dernier arrivé, le profil des patients sous secukinumab était différent, l'anti-IL17 étant plus souvent choisi en 2^e ou 3^e ligne de biothérapie chez des patients plus réfractaires et davantage affectés d'un rhumatisme psoriasique.

D'autres études de vie réelle se rapprochent du registre danois. Une étude néerlandaise a inclus 196 patients, dont la majorité (83 %) avait déjà reçu une biothérapie antérieurement. À 12 et 18 mois, le taux de maintien thérapeutique était respectivement de 76 % et 67 %, principalement dû à une inefficacité. La tolérance en vie réelle faisait état de 13 % d'infections fongiques, incidence supérieure à celle habituellement décrite [26]. En vie réelle, d'autres auteurs chinois ont observé une perte d'efficacité chez 18 % de leurs patients entre les semaines 24 et 32, patients pourtant excellents répondeurs initialement [27]. Cette perte d'efficacité ne semble pas être due à une immunogénicité anti-médicament puisque des anticorps anti-médicament ne sont observés que dans 0,4 % des cas sous secukinumab. Elle semble plutôt refléter le choix d'utiliser le secukinumab en 2^e ou 3^e ligne chez des patients présentant un psoriasis réfractaire. Nous devons donc réfléchir aux méthodes d'optimisation de cette molécule en cas de perte d'efficacité secondaire tel qu'il est possible de le faire pour les anti-TNF ou l'ustekinumab en rapprochant les doses.

>>> L'ixékizumab

L'ixékizumab est l'autre biologique anti-IL17 dont l'efficacité est globalement similaire au secukinumab. Il est plus récemment commercialisé et nous ne disposons pas encore de données en vie réelle. L'analyse poolée des trois études randomisées majeures [28], ayant comparé l'ixékizumab au placebo et à l'étanercept, montre une nette supériorité de celui-ci. Les données d'efficacité sur 12 semaines à la posologie de l'AMM montrent que la réponse PASI 75/90/100 est environ de 90 %/70 %/40 % et, comme le secukinumab, il s'est montré supérieur aux résultats obtenus avec l'ustekinumab.

L'ixékizumab a montré son efficacité jusqu'à 2 ans de traitement en continu (108 semaines) dans une extension de l'étude UNCOVER-3 ayant inclus 385 patients traités selon la posologie recommandée. À 2 ans, une réponse PASI 75 était maintenue chez 83 % des patients [29].

Une analyse des études randomisées UNCOVER ayant inclus 2 327 patients concernant la réponse à l'ixékizumab selon le profil de poids (inférieur à 80 kg, entre 80 et 100 kg et supérieur à 100 kg) a été conduite. L'efficacité de l'ixékizumab était inchangée, quel que soit le poids [30].

L'étude IXORA-P a évalué le bénéfice de rapprocher les injections d'ixékizumab toutes les 2 semaines au lieu du rythme mensuel préconisé dans l'AMM au-delà de 12 semaines. Un total de 1 227 patients a été inclus en 3 bras : rythme mensuel habituel (310 pts), dose ajustée selon réponse toutes les 2 à 4 semaines (306 patients) ou dose renforcée toutes les 2 semaines (611 patients). Comme on pouvait s'y attendre, un taux un peu supérieur de patients à dose renforcée bimensuelle ont atteint le score PASI 75 (85 % *versus* 79 %) comparativement au schéma mensuel, mais ce faible gain ne paraît pas cliniquement pertinent [31].

I L'Année thérapeutique

>>> Tout comme avec les anti-TNF, le changement d'anti-IL17 est possible

Forts de l'expérience des anti-TNF, nous savons que changer de molécule au sein d'une même classe thérapeutique peut s'avérer bénéfique. C'est ce que démontre cette petite étude rétrospective sur 17 patients qui a prouvé une efficacité de l'ixékizumab chez des patients ayant échappé au secukinumab [32].

● La tolérance

Une méta-analyse des données de tolérance issues de 19 études de phase II/III, ayant inclus 4 674 patients, dont plus des 2/3 traités au-delà d'un an par le secukinumab, fait état d'une bonne tolérance globale similaire la 1^{re} année aux comparateurs placebo, étanercept ou ustekinumab. Une analyse sur 5 ans montre un fléchissement progressif du taux d'effets secondaires [33].

>>> Les risques infectieux

Une grande revue générale vient de paraître sur le sujet concernant toutes les données disponibles sur l'ixékizumab. Une cohorte importante puisque 4 209 patients ont ainsi été colligés. Pendant l'induction (S 0 à 12), les taux d'infection globaux étaient plus élevés chez les patients traités avec ixékizumab (27 %) contre placebo (23 %, $p = 0,05$); cependant, les taux d'infection spécifique étaient comparables. Le taux d'infection n'a pas augmenté avec l'exposition à plus long terme. Dans les 7 essais repris, l'incidence d'infections sérieuses était basse (2 %, IC 95 % : 1-3). Les infections à *Candida*, y compris 8 cas de candidose œsophagienne, ont été facilement gérées par des antimycotiques et n'ont entraîné aucun arrêt. Toutes ces données sont donc très rassurantes.

>>> Les risques de colite inflammatoire

Contrairement à ce qui était attendu, les biothérapies anti-IL17 se sont montrées défavorables dans les colites inflamma-

toires qu'elles peuvent aggraver, voire induire. L'incidence d'apparition d'une colite *de novo* reste toutefois faible. C'est ce que révèle cette analyse ayant compilé les données de 7 études randomisées ou non contrôlées concernant les patients psoriasiques traités par ixékizumab [34]. Sur un total de 4 209 patients (6 480 patients/années exposés), 29 cas de maladie de Crohn/rectocolite hémorragique ont été observés. Le taux d'incidence est donc de 1,1 à 1,9 pour 1 000 patients/années.

>>> La question du rôle des anti-IL17 dans l'athérosclérose ?

Un sujet très en vogue concerne les liens entre athérosclérose, psoriasis et IL17, mais surtout sur le rôle protecteur (ou parfois aggravant) que pourraient présenter ces traitements biologiques. De nombreuses études cliniques ont, en effet, mis en évidence un lien épidémiologique fort entre psoriasis et athérosclérose. 6 % des patients atteints de psoriasis présenteront un événement cardiovasculaire dans les 10 ans, en raison d'un risque plus important de cardiopathies ischémiques ou d'AVC [35]. Un patient jeune, atteint de psoriasis modère ou sévère, aura respectivement un risque relatif égal à 1,29 ou 3,10 de présenter un infarctus du myocarde au cours de sa vie. Un patient souffrant d'un psoriasis sévère mourra significativement plus jeune d'une maladie cardiovasculaire qu'un sujet indemne de psoriasis [36].

Dans l'athérosclérose, le rôle de l'IL17 est controversé. Certains la considèrent comme un facteur protecteur, d'autres comme un des mécanismes majeurs de l'athérosclérose. L'accumulation d'IL17 et de cellules Th17 a été observée chez la souris et chez l'homme au sein des plaques d'athérosclérose. Les premières études de phase III concernant le secukinumab n'ont pas mis en évidence de surmortalité ou de surrisque cardiovasculaire significatif. Dans l'étude CLEAR, comparant l'efficacité du secukinumab à celle de l'ustekinumab,

seuls 3 événements cardiovasculaires ont été observés chez les patients traités par secukinumab (1 AVC, 1 angor instable et 1 infarctus du myocarde). Dans les études ERASURE et FIXTURE comparant l'efficacité du secukinumab *versus* le placebo ou l'étanercept, aucun événement cardiovasculaire majeur n'a été constaté. Dans l'étude AMAGINE-2 comparant l'efficacité du brodalumab (autre anti-IL17 non encore disponible) *versus* l'ustekinumab, 3 patients traités par brodalumab sont décédés respectivement des suites d'un AVC ischémique, d'un arrêt cardiorespiratoire et d'une cardiomyopathie; 1 patient traité par ustekinumab est décédé d'un arrêt cardiorespiratoire. Compte tenu du rôle controversé de l'IL17 dans l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires, une surveillance rapprochée devra être recommandée pour tout patient traité par les anti-IL17. Cela dit, les données cliniques restent tout de même pour l'instant rassurantes et on ne note pas jusqu'à présent de surreprésentation des MACE, les chiffres rapportés restent dans les limites de ce que l'épidémiologie pouvait laisser prévoir, en dépit de certains modèles animaux.

L'IL17 apparaît ainsi actuellement comme une cytokine clé, impliquée aussi bien dans le psoriasis que l'athérosclérose, le diabète de type 2, l'obésité, l'HTA et la stéatose hépatique non alcoolique. Son rôle reste cependant encore à déterminer. La prudence est donc à recommander en 2018 en l'absence de données définitives sur les liens entre IL17 et morbidité cardiovasculaire.

Ces résultats discordants confirment que le lien entre psoriasis et maladies métaboliques n'est pas encore complètement élucidé et que le rôle de nombreuses voies inflammatoires reste toujours à déterminer. Cependant, l'ensemble de ces données confirment que les patients atteints de psoriasis sont des patients à haut risque cardiovasculaire qui nécessitent une prise en charge globale et multidisciplinaire.

	Critère diagnostique	Fréquence de réévaluation
HTA	<ul style="list-style-type: none"> • TAS \geq 140 mmHG et/ou • TAD \geq 90 mmHg au cours de 3 consultations sur une période de 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis modéré: 1 fois/an • Psoriasis sévère: tous les 6 mois
Dyslipidémie	<ul style="list-style-type: none"> • Cholestérol total > 240 mg/dL ou • LDL cholestérol > 100 mg/dL (HRCV*); > 130 mg/dL (MRCV*); > 160 mg/dL (FRCV*) ou • HDL cholestérol < 40 mg/dL ou • Triglycérides > 200 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis modéré: 1 fois/an • Psoriasis sévère (même si traitement): tous les 6 mois • Psoriasis sévère traité par rétinoïdes: tous les 2 mois
Obésité	<ul style="list-style-type: none"> • BMI \geq 30 kg/m² ou • Circonférence abdominale > 80 cm chez les femmes, > 94 cm chez les hommes 	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis modéré: 1 fois/an • Psoriasis sévère: tous les 6 mois
Diabète de type 2	<ul style="list-style-type: none"> • HBA1c \geq 6,5 % et/ou • Glycémie non à jeun \geq 200 mg/dL et/ou • Glycémie à jeun \geq 126 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis modéré: 1 fois/an • Psoriasis sévère (même si traitement): tous les 6 mois
Tabac/alcool	<ul style="list-style-type: none"> • Consommation quotidienne • Test de dépendance (test de Fagerström) 	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis modéré: 1 fois/an • Psoriasis sévère (même si traitement): tous les 6 mois
Stéatose hépatique non alcoolique	<ul style="list-style-type: none"> • TGO/TGP > 2N sur 2 prélèvements effectués à distance 	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis modéré: 1 fois/an • Psoriasis sévère (même si traitement): tous les 6 mois

Tableau I : Prise en charge adaptée des comorbidités fréquemment associées au psoriasis (336). *HRCV (haut risque cardiovasculaire) : antécédent d'angor, d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'AOMI, de sténose artérielle > 50 %, ou de diabète de type 2; *MRCV (risque cardiovasculaire modéré) : \geq 2 facteurs de risque cardiovasculaire; *FCRV (faible risque cardiovasculaire) : \leq 1 facteur de risque cardiovasculaire. Repris et modifié depuis : RADTKE MA, MROWIETZ U, FEUERHAHN J *et al.* Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*, 2017;13:674-690.

Compte tenu du risque cardiovasculaire élevé des patients atteints de psoriasis et de l'association significative du psoriasis à de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires, une surveillance rapprochée et une prise en charge globale de cette population s'avèrent indispensables. C'est en 2017 que Radtke *et al.* ont émis des recommandations quant à la surveillance des patients atteints de psoriasis qui tiennent compte de ce surrisque. Ces recommandations sont résumées dans le **tableau I**.

5. Les nouvelles biothérapies en développement

● Le brodalumab, nouvel anti-IL17

Le brodalumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le récepteur A de l'IL17 (IL17 RA). Il bloque non seulement l'IL17 A, comme les deux autres molécules, mais également l'IL17 F et C.

Les autres agents anti-IL17 bloquent uniquement l'IL17 A. Il inhibe donc plus puissamment la voie IL17. Le brodalumab a fait l'objet de 3 études pivôts de phase III (AMAGINE-1 à 3) ayant inclus au total 4 373 patients psoriasiques. Sa capacité de blanchiment (PASI 100) est de l'ordre de 40 % à S12. À ce jour, le brodalumab est le traitement le plus puissant et le plus rapidement efficace ayant obtenu son AMM (juillet 2017). Une des façons de mesurer la rapidité d'action est de chiffrer le temps moyen en semaines pour obtenir une réponse PASI 75 chez 25 % des patients traités par une molécule. Le brodalumab se révèle plus rapide avec un temps moyen de 2,1 semaines *versus* 2,4 pour l'ixéki-zumab et 3 pour le secukinumab [37]. On ne peut que s'en réjouir mais est-on réellement à 1 semaine près ?

Le brodalumab sera bientôt commercialisé sous le nom de Kyntheum®.

>>> Le brodalumab est supérieur en efficacité à l'ustekinumab

Deux études de phase III (AMAGINE-2 et 3), ayant inclus 3 712 patients, ont comparé l'efficacité du brodalumab (210 mg et 140 mg/2 semaines) à l'ustekinumab selon le schéma posologique habituel. Le brodalumab se révèle supérieur à l'ustekinumab dans ces 2 études face à face : 44 % de blanchiment complet à 3 mois *versus* 22 % pour l'ustekinumab [38]. À 1 an, les données de tolérance montraient un taux plus élevé d'infections candidosiques mineures et de neutropénies sous brodalumab. À 1 an, le taux d'événements infectieux était évalué à 1/100 patients-années exposés au brodalumab, comparable aux données de tolérance de l'ustekinumab. Par ailleurs, l'efficacité n'est pas amoindrie chez les patients ayant déjà présenté une perte de réponse sous d'autres biologiques [39].

I L'Année thérapeutique

>>> Effets neuropsychiatriques du brodalumab ?

Des comportements suicidaires, mais également 4 cas de suicide réussi, ont été observés dans les études pivots chez les patients traités par brodalumab (37 événements suicidaires chez 4 464 patients traités au long cours). Même si l'incidence de ces événements dans les études prospectives randomisées semble similaire au comparateur ustekinumab [40, 41], la question d'un possible effet délétère psychiatrique de la molécule est toujours discutée. Cet effet neuropsychiatrique n'a pas été observé avec les agents anti-IL17 [42]. Une étude épidémiologique de la FDA a montré que le taux d'événements suicidaires était 4 fois plus important sous brodalumab qu'avec les autres biologiques. Sur le plan physiopathologique, au vu de ce que nous savons sur le rôle des interleukines dans les troubles de l'humeur, cet effet secondaire potentiel reste surprenant puisque la cytokine IL17 elle-même est impliquée dans la dépression et l'anxiété. Une des explications possibles est que les études sur le brodalumab n'ont pas exclu les patients avec antécédent dépressif et ont inclus... de nombreux hommes blancs américains. En effet le "poor white american male" va mal et le taux de suicides, suite à la crise économique, a augmenté depuis 2008 aux États-Unis. Des auteurs suggèrent que c'est l'inclusion d'hommes blancs en détresse sociale qui explique ce résultat [43].

● Les biothérapies anti-IL-23

>>> Une nouvelle classe de biologiques dans le psoriasis

Les inhibiteurs sélectifs de l'IL23, via l'inhibition de la sous-unité p19, possèdent plusieurs avantages comparatifs par rapport à l'ustekinumab qui bloque à la fois les interleukines 12 et 23. En effet, l'inhibition de la cytokine IL12 n'a pas d'intérêt dans le traitement du psoriasis. Cette cytokine n'a pas d'implication dans

cette dermatose inflammatoire et joue au contraire un rôle dans la surveillance immunitaire anti-tumorale et l'immunité contre les pathogènes intracellulaires via l'interféron gamma. La biothérapie anti-IL12/23 bloque "involontairement" en ciblant la sous-unité p40 commune aux deux cytokines. Les biothérapies anti-IL23 ont une plus grande efficacité que les anti-TNF et l'ustekinumab. Leur efficacité est comparable aux anti-IL17, et si l'on ne considère que les données PASI d'études non comparatives, le risankizumab (anti-IL23) et le brodalumab (anti-IL17) paraissent être les molécules les plus puissantes actuellement disponibles. Cette supériorité est peut-être le fruit d'un blocage plus large, en amont de la voie Th17, permettant d'inhiber d'autres cytokines impliquées dans la plaque psoriasique telles l'IL17 F, l'IL21 et l'IL22. À la différence des anti-IL17, aucun cas d'exacerbation/induction de colite inflammatoire ou de candidose cutanée n'a été constaté dans les différents essais. Ils nécessitent, tout comme l'ustekinumab, peu d'injections (tous les 2 à 3 mois).

Les données des études de phase II et III randomisées ont montré la capacité des agents anti-IL23 à induire un fort taux de réponse quasi complète à complète. À ce jour, 3 biologiques inhibent la cytokine IL23 par le biais de la sous-unité p19 : risankizumab, guselkumab et tildrakizumab. Un quasi-blanchiment (PASI 90) est obtenu par le guselkumab, le tildrakizumab ou le risankizumab chez 73,3 %, 74 % et 77 % des patients respectivement, tandis qu'un blanchiment (PASI 100) est observé chez 33 %, 14 % et 48 % des patients traités par le guselkumab, le tildrakizumab et le risankizumab, respectivement. On voit à la lecture de ces chiffres que l'anti-IL23 risankizumab se démarque par sa supériorité d'efficacité par rapport aux autres molécules ciblant l'IL23 bien qu'aucune étude n'ait comparé ces agents face à face [44]. De même mécanisme, ces molécules ont pourtant des taux d'efficacité PASI assez différents. Bien que partageant une cible

commune – la sous-unité p19 – de petites différences dans la composition d'un anticorps peuvent en effet en modifier l'affinité, la spécificité et la solubilité et ainsi contribuer aux différences d'efficacité des molécules.

Des études sont en cours dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. À la différence des biothérapies anti-IL17 défavorables dans les colites inflammatoires, les biothérapies anti-IL23 pourraient élargir la palette des biothérapies dans les MICI. C'est ce que suggère cette étude randomisée rizankizumab *versus* placebo de phase II ayant inclus 121 patients atteints de maladie de Crohn, dont la grande majorité en échec des anti-TNF. Une rémission des symptômes cliniques était observée chez 31 % des patients sous risankizumab *versus* 15 % pour le groupe placebo [45].

>>> Le tildrakizumab

Le tildrakizumab s'avère un peu supérieur à l'éta nercept dans une étude randomisée reSURFACE 2. À la semaine 12, un total de 66 % des patients traités par tildrakizumab *versus* 48 % sous éta nercept atteignaient le score PASI 75 [46]. Pour autant, le tildrakizumab apparaît comme le moins performant des biologiques anti-IL23 et peine à se différencier des biothérapies anti-IL17 ou anti-TNF déjà existantes. Cette moindre performance en termes de capacité de blanchiment pourrait être due à son mode d'administration espacée, selon un schéma similaire à celui l'ustekinumab (toutes les 12 semaines).

>>> Le guselkumab

Le guselkumab est supérieur en efficacité à l'adalimumab. Dans cette étude randomisée en plusieurs bras (guselkumab 100 mg S0, S4 puis tous les 2 mois ; nombre de patients = 503 *versus* adalimumab posologie habituelle ; nombre de patients : 334), la biothérapie anti-IL23 se montrait supérieure à l'adalimumab en termes de PASI 90 aux semaines 16, 24

et 48. À presque 1 an de traitement, un taux de quasi-blanchiment était observé chez 76 % des patients traités par guselkumab *versus* 50 % sous adalimumab [47].

Dernière en date, l'étude randomisée de phase III NAVIGATE a comparé l'efficacité et la tolérance du guselkumab *versus* ustekinumab [48]. Un total de 871 patients a été inclus en 2 bras. Les patients non améliorés par l'ustekinumab à 4 mois (258 patients gardant un score PGA > 2) étaient randomisés de nouveau soit pour poursuivre l'ustekinumab (n = 133), soit pour recevoir le guselkumab (n = 135). Le guselkumab se révélait supérieur à la biothérapie anti-IL12/23. À 1 an, le score PASI 90 était maintenu chez 51 % des patients sous guselkumab *versus* 24 % sous ustekinumab. Par son design, cette étude nous offre 2 informations :

- d'une part, en cas de réponse non satisfaisante sous ustekinumab en début de traitement, s'obstiner et attendre permet tout de même de quasi blanchir 20 % de patients supplémentaires ;

- d'autre part, relayer par le guselkumab plutôt que patienter est une option plus avantageuse.

>>> Le risankizumab

Dans une étude prospective multicentrique de phase III ayant inclus 166 patients [49], la biothérapie anti-IL23 a été comparée à l'ustekinumab anti-IL12/23. Les patients étaient randomisés en 4 bras : 3 doses différentes de risankizumab (18 mg, 90 mg et 180 mg) injectées aux semaines 0, 4 et 16 et ustekinumab selon le schéma usuel S0, S4 et S16. Le principal paramètre évalué était la réponse PASI 90 à S12. Après ces 3 seules injections, le suivi était poursuivi jusqu'à la semaine 48, soit presque 1 an. À la 12^e semaine, le risankizumab se révélait supérieur en efficacité à l'ustekinumab avec une réponse PASI 90 respective de 77 % (toutes doses confondues) *versus* 40 % pour l'ustekinumab. Le taux de blanchiment total (PASI 100) à 4 mois était également supérieur dans le

bras risankizumab (40 %) *versus* ustekinumab (18 %).

Les études ultIMMa-1 et ultIMMa-2 sont 2 études de phase III ayant comparé l'efficacité du risankizumab à l'ustekinumab (publications en cours). À la 16^e semaine, 75 % des patients dans les 2 études ont atteint une réponse PASI 90. Ce taux de réponse était significativement supérieur à l'ustekinumab (42 et 48 % respectivement dans les 2 études). À 1 an, 56 à 60 % des patients étaient blanchis sous risankizumab (ultIMMa-1 et ultIMMa-2) comparés aux 21 à 30 % sous ustekinumab. Le risankizumab montre donc une capacité importante de quasi-blanchiment à blanchiment, objectif actuel désigné d'un traitement biologique. La tolérance en termes de fréquence d'événements indésirables majeurs est similaire à l'ustekinumab.

Le risankizumab a montré également sa supériorité d'efficacité face à l'anti-TNF adalimumab. Une étude récente (IMMvent) a comparé face à face la biothérapie anti-IL23 risankizumab (301 patients) à l'anti-TNF adalimumab (304 patients). À 16 semaines, une réponse PASI 90 était obtenue chez 72 % des patients sous risankizumab *versus* 47 % sous adalimumab. Des études d'efficacité dans les indications rhumatisme psoriasique et colite inflammatoire sont en cours.

>>> Rémanence d'efficacité des biothérapies anti-IL23 après l'arrêt : phénomène de *resetting* immunologique ?

L'étude princeps risankizumab *versus* ustekinumab [49] a permis de mettre en lumière un effet immunologique passionnant des anti-IL23. En effet, dans cette étude, les patients étaient traités par seulement 3 injections aux semaines 0, 4 et 16 puis simplement surveillés jusqu'à 1 an. Après 3 injections, les 4 premiers mois de risankizumab et l'interruption de tout traitement, 50 % des patients restaient quasiment blanchis à blanchis à

1 an (47 % exactement 32 semaines après la dernière injection). La médiane de perte de réponse PASI 90 chez plus de 50 % des patients était longue de 231 jours. Résultat très différent de l'ustekinumab qui perdait graduellement son efficacité après la cessation des injections.

Cette pérennité spectaculaire d'efficacité n'est pas propre à cette étude. Elle existe au cours des autres essais menés avec les autres anti-IL23 et apparaît comme un effet pharmac-immunologique particulier à cette classe de biothérapies. Un quasi-blanchiment est en effet également observé chez 40 % des patients 20 semaines après une dernière injection de guselkumab (dernière injection S28) et chez 95 % des patients 20 semaines après une dernière injection de tildrakizumab (dernière injection S52).

Cette efficacité pérenne des anti-IL23 suppose qu'ils ne se contentent pas de bloquer un mécanisme physiopathologique délétère mais qu'ils le modifient profondément, qu'ils le réparent en quelque sorte. Plusieurs pistes fondamentales ont été avancées pour comprendre ce mécanisme : déplétion prolongée pérenne de la population lymphocytaire ciblée TH17, modification phénotypique de la population lymphocytaire ciblée TH17, modulation du profil d'expression génique lymphocytaire ou augmentation de la population des lymphocytes T régulateurs Treg.

Il existe donc une proportion importante de patients "super répondeurs" qui restent blanchis sans traitement. Malheureusement, la suite de l'histoire ne nous est pas contée par ces études et nous ignorons si la courbe finit lentement par rejoindre son asymptote ou si certains patients ont "guéri". Le mot est alors lâché : guérison. Mot que nous savons pourtant être banni du vocabulaire du psoriasis depuis le début de nos études. Pourtant, ce phénomène de *resetting* immunologique est connu dans d'autres pathologies dysimmunitaires. Le *resetting* est un phénomène de réini-

I L'Année thérapeutique

tialisation. En informatique, le *resetting* permet de “revenir aux paramètres antérieurs” lorsque les bugs s’accumulent...

Ce *resetting* immunologique a été observé dans les études sur le traitement du pemphigus vulgaire par l’anti-CD20 rituximab, pathologie pourtant bien difficile à mettre en rémission [50]. Un nombre significatif de patients ne rechute pas après 1 seul cycle de traitement par rituximab. L’hypothèse d’une modification profonde et durable du répertoire lymphocytaire B, marquée par une disparition de la population B mémoire “pathogène” au profit de la reconstitution d’un répertoire B naïf est susceptible d’expliquer ce résultat.

Ce phénomène de rémanence d’efficacité à long terme n’est pas propre à la classe des anti-IL23. Il est également observé après traitement par l’anti-IL17 secukinumab [51]. Dans les extensions d’études de phase III ERASURE et FIXTURE, un total de 220 patients a reçu sa dernière injection à 1 an et a continué d’être suivi. On constate que, longtemps après cette dernière dose, 21 % et 10 % sont non rechuteurs respectivement à 1 et 2 ans. Par étude immunologique de peau saine antérieurement lésée chez les patients longs répondeurs, les auteurs ont observé une normalisation des gènes de régulation des principales cytokines pro-inflammatoires (IL17 A-F, IL23, IL22). Des études sont en cours (STEPin) pour savoir si le traitement précoce d’un psoriasis *de novo* modéré à sévère par secukinumab, comparé au schéma habituel de progression thérapeutique (UVB), modifie profondément le cours de l’affection.

6. Les recommandations des sociétés savantes

Les premières recommandations françaises sur le traitement systémique du psoriasis de l’adulte ont été communiquées au dernier congrès des JDP et seront publiées prochainement. Elles font suite à la demande du Groupe Psoriasis de la

SFD présidé par le Pr Viguière. Le groupe de travail, sous la direction du Pr Guillot, a établi, sur la base d’une analyse bibliographique rigoureuse, des choix de 1^{re} et 2^{de} ligne de traitements systémiques et biothérapies selon le profil des patients variés (antécédents cardiovasculaires, dépressifs, cancéreux, sous-types de psoriasis...).

En choix de biologiques de 1^{re} ligne, les auteurs recommandent l’utilisation de l’ustekinumab ou de l’adalimumab. La place des anti-IL17 ne vient qu’en 2^{de} ligne de biologiques en cas d’échec.

Un positionnement identique est proposé par la société savante britannique.

BIBLIOGRAPHIE

1. REICH K, GOODERHAM M, GREEN L *et al*. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:507-517.
2. REICH K, GOODERHAM M, BEWLEY A *et al*. Safety and efficacy of apremilast through 104 weeks in patients with moderate to severe psoriasis who continued on apremilast or switched from etanercept treatment: findings from the LIBERATE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:397-402.
3. BISSONNETTE R, HAYDEY R, ROSOPH LA *et al*. Apremilast for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis: results from a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:403-410.
4. WONG TH, SINCLAIR S, SMITH B *et al*. Real-world, single-center experience of apremilast for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2017;42:675-676.
5. VUJIC I, HERMAN R, SANLORENZO M *et al*. Apremilast in psoriasis – a prospective real-world study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:254-259.
6. IGHANI A, GEORGAKOPOULOS JR, SHEAR NH *et al*. Short-term reasons for withdrawal and adverse events associated with apremilast therapy for psoriasis in real-world practice compared with in clinical trials: A multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:801-803.
7. PAPADAVID E, ROMPOTI N, THEODOROPoulos *et al*. Real-world data on the efficacy and safety of apremilast in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;Feb 1.doi:10.1111.
8. IGHANI A, GEORGAKOPOULOS JR, ZHOU LL *et al*. Efficacy and Safety of Apremilast Monotherapy for Moderate to Severe Psoriasis: Retrospective Study. *J Cutan Med Surg*, 2018;1:1203475418755982.
9. ARMSTRONG A, LEVI E. Real-World Clinical Experience With Apremilast in a Large US Retrospective Cohort Study of Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol*, 2017;1:1240-1245.
10. STROBER B, BAGEL J, LEBWOHL M *et al*. Efficacy and Safety of Apremilast in Patients With Moderate Plaque Psoriasis With Lower BSA: Week 16 Results from the UNVEIL Study. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:801-808.
11. BAGEL J, NELSON E, KEEGAN BR. Apremilast and Narrowband Ultraviolet-B Combination Therapy for Treating Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:957-962.
12. CROWLEY J, THAÇI D, JOLY P *et al*. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:310-317.
13. YOO DH, HRYCAJ P, MIRANDA P *et al*. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1613-1620.
14. BEN-HORIN S, HEAP GA, AHMAD T *et al*. The immunogenicity of biosimilar infliximab: can we extrapolate the data across indications? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015;9:27-34.
15. INSTRUCTION N° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou “biosimilaires”, et à l’interchangeabilité en cours des traitements.
16. YIU ZZN, SMITH CH, ASHCROFT DM *et al*. Risk of Serious Infection in

- Patients With Psoriasis on Biologic Therapies: a Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*, 2018;138:534-541.
17. LEBWOHL M, YEILDING N, SZAPARY P *et al*. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. *J Am Acad Dermatol*, 2010;63:571-579.
 18. HEINECKE GM, LUBER AJ, LEVITT JO *et al*. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:1098-1102.
 19. GNIADIECKI R, BANG B, SAND C. Combination of antitumor necrosis factor- α and anti-interleukin-12/23 antibodies in refractory psoriasis and psoriatic arthritis: a long-term case-series observational study. *Br J Dermatol*, 2016;174:1145-1146.
 20. PAPP K, GOTTLIEB AB, NALDI L *et al*. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*, 2015;14:706-714.
 21. RYAN C, LEONARDI CL, KRUEGER JG *et al*. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2011;306:864-871.
 22. WARREN RB, BMABIC A, SAURE D *et al*. Matching-Adjusted Indirect Comparison of efficacy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with ixekizumab versus secukinumab. *Br J Dermatol*, 2017. doi:10.1111.
 23. BISSONNETTE R, LUGER T, THAÇI D *et al*. Secukinumab sustains good efficacy and favourable safety in moderate-to-severe psoriasis after up to 3 years of treatment: results from a double-blind extension study. *Br J Dermatol*, 2017;1033-1042.
 24. BISSONNETTE R, LUGER T, THAÇI D *et al*. Secukinumab Demonstrates High Sustained Efficacy and a Favorable Safety Profile in Patients with Moderate to Severe Psoriasis through 5 Years of Treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018 Feb 14. doi: 10.1111/jdv.14878. [Epub ahead of print]
 25. EGEBERG A, OTTOSEN MB, GNIADIECKI R *et al*. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2018;178:509-519.
 26. VAN DEN REEK JMPA, VAN VUGT LJ, VAN DOOM MBA *et al*. Initial Results of Secukinumab Drug Survival in Patients with Psoriasis: A Multicentre Daily Practice Cohort Study. *Acta Derm Venereol*, 2018. dpo:10.2340/00015555-2900.
 27. HUANG YYM, HSU S. Loss of efficacy of secukinumab for psoriasis at 24 to 32 weeks: Update and commentary. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:221.
 28. PAPP KA, LEONARDI CL, BLAUVELT A *et al*. Ixekizumab treatment for psoriasis: Integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Br J Dermatol*, 2018; 178:674-681.
 29. BLAUVELT A, GOODERHAM M, IVERSEN L *et al*. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:855-862.
 30. REICH K, PULG L, MALLBRIS L *et al*. The effect of bodyweight on the efficacy and safety of ixekizumab: results from an integrated database of three randomised, controlled Phase 3 studies of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:1196-1207.
 31. LANGLEY RG, PAPP K, GOODERHAM M *et al*. Efficacy and safety of continuous every 2-week dosing of ixekizumab over 52 weeks in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in a randomized phase 3 trial (IXORA-P). *Br J Dermatol*, 2018. doi:10.1111/bjd.16426.
 32. GEORGAKOPOULOS JR, PHUNG M, IGHANI A *et al*. Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab non-responders with plaque psoriasis: a multicenter retrospective study of interleukin (IL)-17A antagonist therapies. *J Am Acad Dermatol*, 2018;4:S0190-9622.
 33. VAN DE KERKHOFF PCM *et al*. Secukinumab's polled and long term safety: analysis of 19 psoriasis clinical trials up to 5 years. Poster 022. GTC congress.
 34. REICH K, LEONARDI C, LANGLEY RG *et al*. Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with ixekizumab : A presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:441-448.
 35. GELFAND JM, NEIMANN AL, SHIN DB *et al*. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*, 2006;296:1735-1741.
 36. ERBEL C, DENGLER TJ, WANGLER S *et al*. Expression of IL-17A in human atherosclerotic lesions is associated with increased inflammation and plaque vulnerability. *Basic Res Cardiol*, 2017;106:125-134.
 37. BLAUVELT A, PAPP KA, LEBWOHL MG *et al*. Rapid onset of action in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with brodalumab: A analysis of data from two phase 3 randomized clinical trials (AMAGINE-2 and AMAGINE-3). *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:372-374.
 38. LEBWOHL M, STROBER B, MENTER A *et al*. Phase III studies comparing brodalumab and ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med*, 2015;373:1318-1328.
 39. PAPP KA, GORDON KB, LANGLEY RG *et al*. Impact of Previous Biologic Use on Efficacy and Safety of Brodalumab and Ustekinumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Integrated Analysis of AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *Br J Dermatol*, 2018. doi 28:10.1111/bjd.16464.
 40. LEBWOHL M. Psychiatric adverse events during treatment with brodalumab: analysis of psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:75.
 41. CHIRICOZZI A, ROMANELLI M, SARACENO R *et al*. No meaningful association between suicidal behavior and the use of IL-17A-neutralizing or IL-17RA-blocking agents. *Expert Opin Drug Saf*, 2016 ;15:1653-1659.
 42. STROBER BE, LANGLEY RGB, MENTER A *et al*. No elevated risk for depression, anxiety or suicidality with secukinumab in a pooled analysis of data from 10 clinical studies in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2018;178:105-107.
 43. DANESH MJ, KIMBALL AB. Brodalumab and suicidal ideation in the context of a recent economic crisis in United States. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:190-192.
 44. TONINI A, GUALTIERI B, PANDURI S *et al*. A new class of biologic agents facing the therapeutic paradigm in psoriasis: anti-IL-23 agents. *Expert Opin Biol Ther*, 2018;18:135-148.
 45. FEAGAN BG, SANDBORN WJ, D'HAENS G *et al*. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 2017;389:1699-1709.
 46. REICH K, PAPP KA, BLAUVELT A *et al*. Tildrakizumab versus placebo or

I L'Année thérapeutique

- etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*, 2017;390:276-288.
47. BLAUVELT A, PAPP KA, GRIFFITHS CE *et al.* Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:405-417.
48. LANGLEY RG, TSAI TF, FLAVIN S *et al.* Efficacy and safety fo guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: esults of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*, 2018;178:114-123.
49. PAPP KA , BLAUVELT A, BUKHALO M *et al.* Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2017;376:1551-1560.
50. JOLY P, MOUQUET H, ROUJEAU JC *et al.* A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*, 2007;357:545-552.
51. LEBWOHL M *et al.* Long term control following secukinumab discontinuation indicates disease modification of Moderate-to-Severe Psoriasis: Clinical and Mechanistic Results. Poster 1747. EADV 2017.

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

■ Conclusion

Le psoriasis n'est plus cette maladie désespérante dont peu de dermatologues voulaient s'occuper étant donné les faibles possibilités thérapeutiques.

Si les psoriasis légers restent un peu plus difficiles à traiter, des progrès dans les traitements locaux apparaissent ou sont en préparation. De plus, le caractère léger doit être revu à l'aune de la gêne et du désir du patient et la dédramatisation d'un traitement comme le méthotrexate doit, au fil des données rassurantes, permettre son utilisation à dose thérapeutique efficace pour des psoriasis peu étendus mais très gênants. L'intérêt de l'aprémilast, molécule ayant peu d'effets secondaires graves et nécessitant peu de surveillance, ne doit pas être négligé non plus pour soulager ces psoriasis gênants ; il trouvera donc sa place dans notre arsenal thérapeutique.

Enfin, les nouvelles molécules biologiques semblent pouvoir modifier en profondeur le cours de la maladie et nous observons un groupe de patients super répondeurs restant blanchis longtemps après l'arrêt du traitement. Cette découverte bouscule nos habitudes mentales et pose les questions du "traiter tôt ? et traiter peu ?". Elle va également nous contraindre à réfléchir différemment aux modes de prescription des biothérapies.

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologies infectieuses ?



Ph. BERBIS
Service de Dermatologie, Hôpital Nord,
CHU de MARSEILLE.

Traitement des abcès cutanés : une étude contrôlée [1]

L'intérêt d'une antibiothérapie associée aux mesures chirurgicales d'incision et de drainage a fait l'objet d'une étude contrôlée, *versus* placebo, ayant inclus 786 patients, adultes et enfants présentant un abcès cutané de moins de 5 cm de diamètre. Un staphylocoque doré a été observé dans 67 % des cas. Après incision et drainage, les patients étaient randomisés pour recevoir clindamycine, triméthoprime-sulfaméthoxazole ou placebo pendant 10 jours. L'évaluation se faisait sur la guérison 7 à 10 jours après le début du traitement. Le pourcentage de cure était très significativement supérieur dans les groupes traités par antibiotiques par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$), principalement en cas d'infection à *Staphylococcus aureus*. Le nombre de récurrences à 1 mois était significativement plus faible dans le groupe traité par clindamycine, avec

cependant un taux d'effets secondaires supérieur dans ce groupe.

Prise en charge des infections à *Chlamydia trachomatis* pendant la grossesse [2]

Cette méta-analyse, conduite selon la méthodologie de la *Cochrane database*, a colligé 15 essais incluant au total 1 754 femmes. Les principaux résultats sont les suivants :

- l'érythromycine et la clindamycine sont, en termes de cure bactériologique, supérieures au placebo ;
- l'amoxicilline a une efficacité comparable à l'érythromycine en termes de cure bactériologique ;
- l'azithromycine semble légèrement plus efficace que l'érythromycine ;
- l'amoxicilline, l'azithromycine et la clindamycine apparaissent mieux tolérées que l'érythromycine, notamment concernant les effets secondaires digestifs.

Prévention des érysipèles récidivants [3]

Cette étude de la *Cochrane database* compte 6 essais, totalisant 573 patients évaluable, âgés de 50 à 70 ans, présentant des érysipèles récidivants des membres inférieurs. Une étude a évalué l'érythromycine, 4 ont évalué la pénicilline. La durée du traitement préventif variait de 6 mois à 18 mois avec, dans 2 études, un suivi de 1 à 2 ans après la période d'arrêt du traitement prophylactique. L'antibioprophylaxie réduit de 69 % le risque de récurrence comparée au placebo. L'effet s'observe uniquement pendant la période de l'antibiopro-

phylaxie sans effet rémanent à l'arrêt. Aucune de ces études n'a étudié la question de l'antibiorésistance. La tolérance clinique d'ensemble a été bonne. Les auteurs concluent à un bénéfice probable d'une antibioprophylaxie en cas d'érysipèle récidivant, en souhaitant toutefois la mise en place d'études prospectives incluant un plus grand nombre de patients, intégrant une période de recul plus longue et évaluant les bénéfices de mesures associées telles que la prise en charge du lymphœdème.

Intérêt de la rifampicine en cas d'intolérance à la doxycycline dans un cas d'African tick bite fever

L'*African tick bite fever* ou ATBF, due à *Rickettsia africae* (transmise par des tiques de genre *Amblyomma* qui s'attaquent en groupe à l'homme), est caractérisée par un exanthème rare et volontiers vésiculeux, et surtout par la fréquence d'une lymphangite régionale et des escarres multiples. Strand *et al.* [4], à propos d'une observation, mettent en avant l'intérêt de la rifampicine en cas d'intolérance à la doxycycline, qui reste le traitement de référence.

Borréliose de Lyme : antibiothérapie intraveineuse ou orale dans les formes précoces ? [5]

Les formes précoces disséminées de borréliose de Lyme (BL), avec notamment des lésions d'érythème migrant profus, sont habituellement traitées, comme les formes localisées, par une antibiothéra-

I L'Année thérapeutique

pie orale. Les auteurs ont comparé dans ces formes profuses la doxycycline orale (100 mg 2 x jour) et la ceftriaxone (2 g/j en intraveineux) pendant 14 jours, chez 250 patients adultes présentant une borréliose précoce profuse. À la visite du 12^e mois, une réponse incomplète était observée dans 4,9 % des cas traités par doxycycline et 6,8 % de ceux traités par ceftriaxone. Il n'y a donc pas lieu de modifier la recommandation d'un traitement par doxycycline *per os* en 1^{re} intention dans la prise en charge de la borréliose précoce.

La chaleur comme arme anti-HPV ? [6]

Les APOBEC (*Apolipoprotéin B ou RNA editing catalytic polypeptide*) sont des protéines up-régulées au sein de lignées cellulaires infectées par HPV (*Human papilloma virus*) et au sein des tissus pathologiques verruqueux. Ces protéines ont été identifiées comme des facteurs de mutation de l'ADN viral et possèdent des propriétés antivirales. L'exposition *in vitro* à la chaleur (44 °C) de cellules infectées par HPV entraîne une surexpression des APOBEC et l'accumulation de mutations sur le gène *HPVE2*. Ces modifications constituent un rationnel potentiel pour l'utilisation de la chaleur dans le traitement des verrues. Ces considérations doivent être tempérées par la mise en évidence d'une surexpression d'APOBEC3A et APOBEC3B au sein des oncoprotéines E6 et E7 d'HPV et la découverte de mutations d'APOBEC3A et 3B dans des carcinomes associés aux HPV [7]. Il est donc prudent d'attendre des études complémentaires avant d'affirmer le rôle bénéfique de l'induction des APOBEC dans la prise en charge des verrues.

DL-PDT : prometteuse dans le traitement des verrues planes profuses du visage

Fathy *et al.* [8] rapportent les résultats d'une étude randomisée *versus* placebo ayant inclus 40 patients présentant des

verrues planes. Vingt ont été traités par DL-PTD (*Daylight photodynamic therapy*) utilisant comme topique un gel contenant 10 % de bleu de méthylène, 20 autres avec un gel contenant un placebo. Aucune amélioration n'a été observée dans le groupe placebo. Dans le groupe DL-PTD-bleu de méthylène, un blanchiment a été observé dans 65 % des cas, une réponse significative dans 10 % des cas et un échec dans 25 % des cas. La tolérance a été bonne et, dans les cas blanchis, aucune récurrence n'est à noter après 12 mois de suivi. La DL-PTD utilisant le bleu de méthylène apparaît au terme de cette étude une méthode simple, efficace et bien tolérée dans la prise en charge des verrues planes profuses du visage. D'autres études, incluant un plus grand nombre de patients, sont cependant nécessaires pour bien définir la place de cette technique dans le traitement des verrues planes profuses.

Le tabac est un facteur de risque de récurrence après traitement des verrues

Bencini *et al.* [9] rapportent les résultats d'une étude prospective ayant inclus 199 patients présentant des verrues plantaires multiples et traitées par kératolytiques ou laser CO₂, cryothérapie ou laser à colorant pulsé. Le risque de récurrence était supérieur après laser CO₂ et kératolytiques comparativement au laser à colorant pulsé. Par ailleurs, le tabagisme était identifié comme un facteur de récurrence important, avec un risque multiplié par 5.

Laser à colorant pulsé et verrues

Veitch *et al.* [10] ont fait la synthèse de 44 articles évaluant l'intérêt du laser à colorant pulsé (LCP) dans la prise en charge des verrues. Les taux d'efficacité sont jugés comme importants, avec un succès dans 95 % des cas, particulièrement dans les localisations faciales et

ano-génitales. Les formes résistantes aux traitements traditionnels bénéficient de l'intérêt du LCP dans un nombre très variable de cas selon les études (50 à 100 %). Les mêmes écarts sont observés concernant les verrues palmoplantaires. Les complications sont rares et les récurrences à 4 mois, dans les études documentées, vont de 0 à 15 %. Des études comparatives manquent encore, intégrant un recul suffisant, mais les auteurs concluent que le LCP pourrait être une alternative intéressante en cas d'échec des traitements traditionnels.

Traitement des condylomes ano-génitaux chez l'immunodéprimé [11]

Cette méta-analyse a colligé 11 essais contrôlés randomisés avec comme critère d'efficacité retenu la disparition complète des lésions. L'efficacité de la cryothérapie est, au terme de cette étude, comparable à celle de l'acide trichloroacétique, de la podophylline, de l'imiquimod. L'électrocoagulation apparaît légèrement supérieure à la cryothérapie. Les auteurs soulignent l'importance des biais potentiels présents dans 10 des 11 études. La cryothérapie peut, selon leurs conclusions, être considérée comme un traitement de 1^{re} ligne acceptable dans la prise en charge des condylomes ano-génitaux (CAG).

Vaccin anti-HPV nonavalent : intérêt dans les atteintes verruqueuses profuses de l'immunodéprimé

Ferguson *et al.* [12] rapportent l'observation d'un homme de 77 ans, immunodéprimé chronique par le traitement d'une rectocolite, ayant présenté une verrucose profuse impossible à traiter par cryothérapie compte tenu du grand nombre de lésions. Trois injections de vaccin anti-HPV nonavalent (anti-HPV6, 11, 16, 31, 33, 45, 52, 58) – *baseline*, puis 2 mois plus tard, puis 6 mois plus tard –

ont entraîné une quasi-disparition des lésions. D'autres observations ont rapporté, avec le même effet très favorable, l'intérêt du vaccin quadrivalent sur des formes de verrucose profuse.

Vaccin anti-zona : retour d'expérience décennale

Ce vaccin est indiqué dans la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez les adultes de 50 ans et plus. Willis *et al.* [13] rapportent les données d'expérience sur 10 ans d'utilisation et plus de 34 millions de doses en matière de sécurité. Un total de 23 556 déclarations d'effets secondaires, non sévères dans 93 % des cas, a été analysé. Il s'agissait principalement de réactions inflammatoires aux points d'injection. Un cas de zona dû à la souche vaccinale a été observé chez un sujet immunocompétent et 4 patients immunodéprimés 8 mois après la vaccination. Un zona généralisé a été rapporté dans moins de 1 % des cas, les formes liées à la souche vaccinale l'étant chez des immunodéprimés.

Efficacité d'un traitement anti-herpétique d'urgence dans un cas de syndrome d'activation macrophagique induit par HSV1

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est un syndrome hémophagocytaire lympho-histiocytaire potentiellement fatal en l'absence de prise en charge urgente. Le traitement associant bolus de corticoïdes et cyclosporine, ou immunoglobulines intraveineuses, permet d'éviter l'évolution parfois fatale. Le traitement de la cause déclenchante, quand elle est identifiée, est indispensable et partie intégrante du protocole thérapeutique. Yabushita *et al.* [14] confirment cette donnée en rapportant l'observation d'un homme de 69 ans, présentant au décours d'une pneumonie traitée un herpès à HSV1 accompagné d'un SAM typique. Un traitement très

précoce par acyclovir a permis une normalisation des anomalies biologiques et une régression des symptômes cliniques en 2 semaines.

Vaccin anti-herpétique : un essai randomisé

Bernstein *et al.* [15] rapportent les résultats d'un essai évaluant l'intérêt d'un candidat vaccin anti-HSV2, le GEN-003. 134 patientes présentant un herpès génital récidivant à HSV2 ont reçu 3 injections intramusculaires de vaccin à 21 jours d'intervalle *versus* placebo. Des prélèvements vaginaux à la recherche d'excrétion d'HSV2 et la mesure de la fréquence des poussées d'herpès à intervalles réguliers ont été retenus comme critères d'évaluation. La tolérance du vaccin a été bonne. La réduction des épisodes d'excrétion virale a été significative dans le groupe vacciné et la fréquence des poussées d'herpès significativement réduite. Les analyses immunologiques ont montré que GEN-003 entraînait une réponse spécifique humorale et cellulaire.

Léflunomide et herpès pseudo-tumoral de l'immunodéprimé [16]

L'herpès peut prendre chez l'immunodéprimé, en particulier chez le patient infecté par le VIH, des aspects atypiques notamment par des formes chroniques et pseudo-tumorales particulièrement difficiles à traiter. Les auteurs rapportent l'observation d'un homme de 52 ans, infecté par le VIH, sous traitement anti-rétroviral, présentant un herpès génital récurrent tumoral. Après échec du valacyclovir, du foscarnet et de l'imiquimod, un traitement par le léflunomide *per os* a entraîné une réduction tumorale de 80 % après 11 jours de traitement, avec une régression complète après 9 mois de traitement. Cet herpès pseudo-tumoral s'inscrivait chez ce patient dans un contexte de reconstitu-

tion immunitaire. Le léflunomide est un immunosuppresseur principalement indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. En 1999, les propriétés antivirales de cette molécule ont été pour la première fois mises en évidence sur le cytomégalovirus (CMV), par des propriétés originales d'inhibition capsidaire. Des observations faisant état de l'efficacité du léflunomide dans des infections à CMV résistant au ganciclovir ont été rapportées (cité *in* [16]). En 2001, les propriétés anti-herpétiques du léflunomide ont été identifiées. Deux observations de résistance à l'acyclovir ont été rapportées antérieurement à cette observation. Le léflunomide, tant par ses propriétés antivirales qu'immunomodulatrices, se positionne donc comme un traitement de recours potentiel dans des formes d'herpès chronique et multirésistant de l'immunodéprimé. D'autres observations sont nécessaires cependant pour confirmer des données préliminaires.

Molluscum contagiosum [17]

Une nouvelle méta-analyse selon la méthodologie Cochrane est venue compléter celles publiées en 2006, puis en 2009, portant à 22 le nombre d'études randomisées pour un total de 1 650 patients non immunodéprimés présentant des *molluscum contagiosum* (MC).

Les principales conclusions sont les suivantes :

- absence d'intérêt démontré de l'imiquimod 5 % en application par rapport au véhicule neutre (4 études de forte qualité méthodologique, 4 études de qualité méthodologique moyenne), avec des effets secondaires à type d'irritation pour l'imiquimod ;
- infériorité dans une étude de faible qualité méthodologique de l'imiquimod sur la cryothérapie.

Cette nouvelle méta-analyse confirme l'absence de traitement réellement efficace pour les MC, plaidant pour les

I L'Année thérapeutique

auteurs en faveur de l'abstention thérapeutique chez des patients non immunodéprimés, compte tenu du fort potentiel de régression spontanée.

Antimycosiques et traitement des onychomycoses [18]

Cette méta-analyse conduite selon la méthodologie Cochrane a colligé 48 essais totalisant 10 200 patients présentant une onychomycose traitée par les antifongiques *per os*.

Les principales conclusions sont les suivantes :

- des études de grande qualité méthodologique ont démontré la supériorité par rapport au placebo de la terbinafine et des azolés tant en termes de cure clinique que de cure mycologique et de récurrence ;
- des données de qualité méthodologique moyenne évoquent une possible supériorité de la terbinafine sur les azolés ;
- des données de qualité méthodologique moyenne évoquent une efficacité comparable entre azolés et griséofulvine ;
- des données de qualité méthodologique faible évoquent une supériorité de la terbinafine sur la griséofulvine.

Leishmanioses cutanées : un traitement encore mal codifié faute d'études convaincantes

Heras-Mosteiro *et al.* [19] rapportent les résultats d'une méta-analyse sur les traitements des leishmanioses cutanées de l'Ancien Monde. Ils ont colligé 89 études regroupant 10 583 patients. La durée moyenne des traitements était de 4 mois. Les auteurs ont focalisé leur attention sur l'itraconazole *per os* et sur la paromomycine topique. Les études comparant l'itraconazole *versus* placebo montrent une supériorité de l'itraconazole mais les auteurs mettent en avant quelques réserves quant à cette supériorité. Par ailleurs, aucune différence n'est mise en évidence entre l'application de paromomycine topique et l'application d'un

excipient, avec une nettement moins bonne tolérance de la paromomycine responsable de phénomènes d'irritation cutanée. La qualité méthodologique très moyenne des études colligées interdit aux auteurs toute conclusion concernant la preuve d'une efficacité de l'itraconazole *per os* et de la paromomycine topique dans le traitement des leishmanioses cutanées de l'Ancien Monde.

Les conclusions de la méta-analyse de Galvao *et al.* [20] vont dans le même sens. Les auteurs ont colligé 37 essais regroupant 1 259 patients présentant une leishmaniose cutanée traitée par azolés *per os* (fluconazole, kétoconazole, itraconazole). Seuls 14 essais étaient randomisés. Les résultats concluent à un taux d'efficacité globale de 64 % pour l'ensemble des études, 60 % si n'on ne considère que les essais randomisés. Il n'existe pas de différence significative entre les 3 azolés. Les auteurs soulignent ici encore la faible qualité méthodologique et le petit nombre de patients traités dans ces études, interdisant toute conclusion forte quant à l'intérêt des azolés *per os* dans le traitement des leishmanioses cutanées. Des études complémentaires sont nécessaires.

Cryothérapie : attention au risque de surinfection ! [21]

Les auteurs rapportent le cas d'un patient ayant développé une cellulite infectieuse au décours d'une cryothérapie pour des kératoses actiniques.

Une revue de la littérature a permis de noter 8 observations comparables, cette complication étant probablement sous-évaluée.

Bien que très rare, la surinfection d'un site traité par cryothérapie mérite d'être connue et l'information doit être donnée au patient de consulter rapidement au moindre doute pour éviter l'extension en profondeur de l'infection. Des études complémentaires seraient intéressantes

pour définir les facteurs de risque d'une telle complication.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAUM RS, MILLER LG, IMMERGLUCK L *et al.* A Placebo-Controlled Trial of Antibiotics for Smaller Skin Abscesses. *N Engl J Med*, 2017;376:2545-2555.
2. CLUVER C, NOVIKOVA N, ERIKSSON DO *et al.* Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;9:CD010485.
3. DALAL A, ESKIN-SCHWARTZ M, MIMOUNI D *et al.* Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;6:CD009758.
4. STRAND A, PADDOCK CD, RINEHART AR *et al.* African Tick Bite Fever Treated Successfully With Rifampin in a Patient With Doxycycline Intolerance. *Clin Infect Dis*, 2017;65:1582-1584.
5. STUPICA D, VELUŠCEK M, BLAGUS R *et al.* Oral doxycycline *versus* intravenous ceftriaxone for treatment of multiple erythema migrans: an open-label alternate-treatment observational trial. *J Antimicrob Chemother*, 2018 Jan 29. [Epub ahead of print]
6. YANG Y, WANG H, ZHANG X *et al.* Heat Increases the Editing Efficiency of Human Papillomavirus E2 Gene by Inducing Upregulation of APOBEC3A and 3G. *J Invest Dermatol*, 2017;137:810-818.
7. WARREN CJ, WESTRICH JA, DOORSLAER KV *et al.* Roles of APOBEC3A and APOBEC3B in Human Papillomavirus Infection and Disease Progression. *Viruses*, 2017;9. pii: E233.
8. FATHY G, ASAAD MK, RASHEED HM. Daylight photodynamic therapy with methylene blue in plane warts: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2017;33: 185-192.
9. BENCINI PL, GUIDA S, CAZZANIGA S *et al.* Risk factors for recurrence after successful treatment of warts: the role of smoking habits. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:712-716.
10. VEITCH D, KRAVVAS G, AL-NAIMI F. Pulsed Dye Laser Therapy in the Treatment of Warts: A Review of the Literature. *Dermatol Surg*, 2017;43:485-493.
11. BERTOLOTTI A, DUPIN N, BOUSCARAT F *et al.* Cryotherapy to treat anogenital warts

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologie unguéale ?



R. BARAN
Centre de diagnostic et traitement
des maladies des ongles, CANNES.

Dermatoses et maladies systémiques

● Il paraissait légitime, selon Grover *et al.* [1], de faire bénéficier le psoriasis isolé de l'appareil unguéal d'injections de méthotrexate (MTX) dans le lit de l'ongle. Quatre patients (30 ongles) ont reçu ce traitement avec un suivi à 3 semaines (0,1 mL d'une solution à 25 mg/mL).

Le NAPS, de 4,87 au départ est passé à 2,17, de façon statistiquement significative ($p < 0,001$). Les effets indésirables se sont traduits par une douleur et une pigmentation au site d'injection ainsi que des hémorragies du lit. Avouons que la proximité de la matrice nous laisse quelque peu perplexe sur le risque encouru !

● Dexpanthénol et acide salicylique se sont montrés capables d'améliorer

la pénétration de l'aprémilast [2] dans l'appareil unguéal, esquissant ainsi un nouvel espoir thérapeutique, indolore, dans le traitement des formes unguéales du psoriasis.

● La porokératose [3] traduit un trouble de la kératinisation. Il en existe plusieurs variantes : porokératose de Mibelli, porokératose superficielle actinique disséminée, formes linéaires, géantes et ptychotropiques. Il existe peu d'observations d'atteintes unguéales et encore appartiennent-elles le plus souvent à la variété linéaire. La jeune fille de 14 ans décrite par Pawar présente une plaque annulaire du dos de la main droite avec destruction de l'ongle de l'annulaire droit.

Les atteintes unguéales et la porokératose comportent des fissures, une accentuation du relief des lignes longitudinales, voire un ptérygion. Après chute de la tablette, on constate un lit jonché de débris verrucoïdes. De rares observations font état d'une résorption osseuse sous-jacente justifiant une évaluation radiographique. Le traitement varie selon le type et l'étendue des lésions mais il n'existe pas de consensus, en particulier lorsque l'atteinte de l'appareil unguéal complique la dermatose. Il faut rappeler toutefois que 7,5 % des cas de porokératose peuvent dégénérer en maladie de Bowen ou d'épithélioma spinocellulaire.

Effets adverses des médicaments

● Une femme de 68 ans est opérée pour un carcinome pulmonaire. Quatre jours après avoir débuté un traitement par afatinib (40 mg/j) [4], elle développe des

lésions nodulaires autour des ongles de l'index gauche et du médium droit qui, rapidement, deviennent saignotantes au moindre traumatisme. Ces granulomes pyogéniques s'améliorent complètement 2 mois après l'interruption de l'afatinib et d'un traitement topique par bétaméthasone. Bien que plusieurs observations de granulome pyogénique aient été causées par les inhibiteurs de la tyrosine kinase, ce cas japonais semble être le premier décrit.

● Une femme de 55 ans atteinte de sclérose en plaques arrête un traitement qui s'avérait inefficace au profit du tériflunomide [5] en avril 2015. En août de la même année, on constate une aggravation de son état et une chute capillaire discrète. En octobre, la patiente consulte pour une onychomadèse (décollement proximal) ayant débuté 1 mois auparavant avec chute complète de 2 ongles de la main droite. L'arrêt du traitement a permis aux ongles de repousser normalement.

En fait, on se serait attendu à l'apparition d'une réaction psoriasiforme, après lecture de l'observation de Dereure et Camu [6] dans laquelle une femme de 32 ans, atteinte de sclérose en plaques et d'asthme avec un passé familial de psoriasis, consulte pour des modifications des ongles de ses doigts ayant débuté 5 semaines après l'introduction d'un nouveau traitement de sa maladie neurologique, le tériflunomide. L'examen clinique a permis de porter le diagnostic de psoriasis et le traitement fut donc interrompu, ce qui a permis d'obtenir la guérison de tous ses ongles.

Les auteurs insistent sur le caractère paradoxal de cette réaction psoriasi-

Candidoses : intertrigos des grands plis, en particulier génito-cruraux, anaux, interfessiers, axillaires, sous-mammaires ; intertrigo des petits plis (inter-digitaux, inter-orteils, perlèche) ⁽¹⁾

Le traitement par un antifongique systémique est nécessaire pour certaines candidoses graves, étendues, récidivantes ou inaccessibles au traitement local simple ⁽²⁾

FAZOL[®]

NITRATE D'ISOCONAZOLE 2%

Action Fongicide à large Spectre⁽¹⁾ Sans alcool



FAZOL[®] CRÈME

Tube 30 g

PP : 3,68 € - RSS 30%

Agréé aux collectivités



FAZOL[®] 2% ÉMULSION FLUIDE pour application locale

Flacon 30 g

PP : 3,49 € - RSS 30%

Agréé aux collectivités

Application biquotidienne jusqu'à disparition complète des lésions (en moyenne 2 à 4 semaines)

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter la base de données publique des médicaments : www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

1 - RCP FAZOL[®] Crème.

2 - Avis de la Commission de la Transparence - 14 décembre 2005.

I L'Année thérapeutique

forme étant donné que la molécule active tétriflunomide est également utilisée dans le traitement du psoriasis arthritique.

- May *et al.* [7] rapportent que la prise de léflunomide a déclenché chez une fillette de 12 ans une réaction lichénoïde importante sur les ongles qui a néanmoins disparu rapidement après l'arrêt du traitement.

■ Maladies systémiques

L'équipe de Rouen [8] a fait le point sur les modifications unguéales survenant au cours des scléroses systémiques. Elles accompagnent les formes les plus avancées et se caractérisent par une microangiopathie digitale comprenant des ulcères digitaux et une calcinose cutanée.

Des modifications unguéales plus discrètes doivent être systématiquement recherchées chez ces patients. Elles atteignent 104 des 129 patients étudiés avec accentuation du relief des lignes longitudinales (53,5 %), épaissement de la tablette (41,1 %), cuticules irrégulières (40,3 %), scléronychie (41,5 %), hyperkératose de l'hyponychium (37,2 %). Il faut ajouter la fréquence d'une trachyonychie, d'ongle en bec de perroquet, de pterygium ventral et d'hématomes filiformes, plus rares.

- L'équipe de Pinedo *et al.* [9] a rapporté l'observation d'un enfant de 2 ans atteint d'histiocytose à cellules de Langerhans avec des papules rouge-jaunâtre couvrant le cuir chevelu, les oreilles, la face, la nuque, le tronc, avec une tumeur exophytique des gencives compliquée d'une chute dentaire. Les ongles dystrophiques présentaient tous une mélanonychie avec onychauxis. Le patient fut traité par vinblastine et prednisone pendant 6 mois avec retour à la normale de ses ongles. Les auteurs considèrent l'atteinte unguéale comme un marqueur pronostique de la maladie.

■ Tumeurs

- Le granulome pyogénique [10] est une tumeur vasculaire commune survenant à tout âge. Parmi les causes importantes, l'École de Dresde indique le traumatisme, les mutations *BRAF* et, probablement, HPV type I, le virus Orf et/ou le papilloma virus type 2. Les nouveaux traitements font appel au timolol et au propranolol sans faire oublier curetage, radiochirurgie, cryothérapie, sclérothérapie ou lasers. Parmi ces derniers, on utilise les lasers diodes de longueur d'onde 828 à 980 nm ou Nd:YAG, l'Erbium-YAG et les lasers CO₂. Chez le petit enfant, la PDT (*Photodynamic therapy*), l'acide 5-aminolévulinique ou bien le timolol et le propranolol méritent d'être utilisés.

- L'ulcère de Marjolin [11] est une forme rare et agressive d'épithélioma spinocellulaire (ESC) survenant sur une plaie chronique. Les ESC sont 2 fois plus fréquents chez l'homme que chez la femme. Dans la moitié des cas, la cause est inconnue. Parmi les causes possibles, on retrouve des métastases à distance, une infection à HPV ou une infection chronique. Enfin, des microtraumatismes physiques ou cliniques, une exposition solaire excessive ou une immunosuppression sont également des facteurs de risque.

- Des auteurs rapportent le cas d'une femme de 58 ans présentant depuis 8 ans un passé douloureux et récidivant d'ongle incarné s'accompagnant d'un suintement malodorant, une plaie chronique des 2/3 internes de l'ongle de l'hallux. La durée de l'infection et l'échec des différentes thérapeutiques antibiotiques conduisent à l'excision de l'appareil unguéal après une imagerie normale. Une infection postopératoire guérit mais rechute 2 ans plus tard, aggravée d'une ostéite de la phalange distale. Cinq ans après son amputation, la patiente consulte pour l'apparition d'une douleur sur son pourtour hyperkératosique et ulcéré. L'IRM détecte

alors une masse infiltrant la région osseuse, un ESC conduisant à l'amputation du 1^{er} rayon. Neuf mois plus tard, la patiente paraît guérie, sans chimio- ni radiothérapie.

- Des auteurs libanais [12] ont réalisé un joli travail sur le traitement des pseudo-kystes mucoïdes (**fig. 1**) utilisant Medline, Embase et Cochrane databases. Ils rapportent que les 5 traitements les plus fréquemment utilisés sont la chirurgie, l'expression du contenu de la tumeur, la sclérothérapie, l'injection de corticostéroïde et la cryothérapie. Ils confirment que la chirurgie offre les meilleurs résultats (95 %) comparée à la sclérothérapie (77 %) (que nous préconisons), la cryothérapie (72 %), la corticothérapie injectable (61 %), l'expression de la lésion (39 %). Mais les auteurs concluent prudemment que des essais contrôlés et randomisés mériteraient d'être effectués pour comparer ces différents traitements.

L'excision chirurgicale des pseudo-kystes mucoïdes digitaux réalise un traitement efficace de ces tumeurs, mais à quel prix ?

Balakirski *et al.* [13] considèrent que le traitement chirurgical du pseudo-kyste mucoïde est efficace et sans risque après



Fig. 1 : Pseudo-kyste mucoïde digital.

avoir opéré 31 patients dont 65 % de femmes. Les patients n'ont pas eu d'antibiothérapie postopératoire et seuls une rougeur, un hématome ou des phénomènes algiques ont marqué les suites. Cependant, ce tableau idyllique doit être tempéré par le nombre de rechutes atteignant 22,5 % des cas opérés !

- Des auteurs japonais [14] rapportent l'apparition d'une sensibilité de l'extrémité de l'index gauche depuis 5 mois chez une femme de 40 ans. On constate la présence d'une onychoschisie et d'une érythronychie longitudinale s'étendant du repli sus-unguéal à l'extrémité de la tablette. La sensibilité majeure s'observait dans la région lunaire et le repli sus-unguéal. Après avulsion unguéale et relèvement du manteau, une incision longitudinale met au jour une tumeur rouge foncé, circulaire. L'histologie révèle une tumeur fibrillaire encapsulée que les examens histochemiques ont permis de considérer comme un léiomyome sous-unguéal. Il est intéressant de noter qu'une telle tumeur ne peut être différenciée d'une tumeur glomique par l'IRM.

- L'existence de globules le long des lignes mélaniques d'un ongle [15] au cours de l'examen dermoscopique d'une mélanonychie longitudinale de l'enfant permet d'espérer la régression de la mélanonychie. Il s'agit du second cas publié (Murata Y, Kumata K. Dots and lines: a dermoscopic sign of regression of longitudinal melanonychia in children. *Cutis*, 2017;90:293).

■ Divers

- Lors de la 20^e semaine de gestation, un épisode de la maladie bouche-main-pied fut diagnostiqué d'abord chez la sœur, puis chez la mère, mais aucune anomalie ne fut remarquée lors de la délivrance. Par contre, une fissure ressemblant à une onychomadèse [16] apparut sur les 1^{er}, 3^e et 4^e doigts de la main droite 20 jours après la naissance. Les auteurs

avancent donc l'hypothèse que les déformations unguéales de ce nouveau-né furent induites par une infection à coxsackievirus...

- Une femme de 23 ans consulte pour une onychomadèse [17] récurrente depuis 4 ans qui survenait au cours du printemps. Persuadée que le port de chaussettes serrées pendant les nuits d'hiver était la cause de ses ennuis, elle ne conserva ses chaussettes que dans la journée. Diminuant la durée de leur port, et par conséquent du traumatisme exercé par la pression, l'onychomadèse ne réapparut plus...

- Des auteurs [18] décrivent une histoire familiale de déformation unguéale du 2^e orteil gauche confirmée par une bifurcation osseuse de la phalange distale chez un homme et son fils. Ces observations justifient notre appellation de syndrome d'Iso et Kikuchi (*Arch Dermatol*, 1984;12:243-244), anomalie initialement décrite, séparément, par ces 2 auteurs qui limitaient cette onychodysplasie à l'index d'une ou des 2 mains.

- Il semble que des enfants soumis à une transplantation hématopoïétique de cellules souches présentent un risque accru d'onychocryptose [19] dont le traitement exige une intervention chirurgicale.

- Un article [20] évalue l'efficacité et l'innocuité dans les onychomycoses de la PDT médiée par le chlorure d'aluminium-phthalocyanine dans des nano-émulsions à titre de support. À ce jour, il s'agit de la 1^{re} publication d'un tel essai clinique. Les auteurs ont observé :

- une guérison clinique dans 60 % des lésions traitées;
- l'absence d'effets adverses locaux ou systémiques;
- parmi les atteintes cliniquement guéries, 40 % présentaient une mycologie négative;
- les ongles avec culture négative n'ont pas montré d'infection fongique au minimum pendant 4 semaines.

Les auteurs se félicitent donc de l'absence d'effets secondaires et de la possibilité de réitérer un tel traitement sans induire de résistance fongique.

- L'utilisation topique d'une solution contenant 5 % de minoxidil [21] aurait permis à des Thaïlandais d'obtenir une accélération de la croissance unguéale en procédant à un massage matin et soir du repli sus-unguéal. L'idée n'est pas nouvelle... mais rebondit de temps à autre !

- Le syndrome des ongles fragiles [22] est un problème banal chez les femmes dont les ongles affichent une surface rugueuse, des bords déchiquetés et une desquamation. Les auteurs ont utilisé, dans un seul centre et sur 25 femmes, 2,50 g de peptides d'un collagène bioactif spécifique 1 fois par jour pendant 24 semaines, suivies d'une période d'abstention thérapeutique d'un mois. Les résultats auraient été surprenants au cours de cette période : accélération de la croissance unguéale de 12 % et diminution chez 42 % des sujets de la fréquence des fractures unguéales. Une amélioration globale était retrouvée parmi 64 % des participants à l'expérimentation du syndrome des ongles fragiles. La majorité des sujets (80 %) ont montré une satisfaction totale à l'égard du traitement. Personnellement, il nous paraît inimaginable que des travaux ménagers, exécutés sans la protection d'une double paire de gants, puissent obtenir un tel résultat. Nous attendons donc avec impatience ce produit miracle en France. Depuis quelques années, le Nd:YAG laser 1064 nm est utilisé à des fins de rajeunissement cutané en favorisant la synthèse du collagène [23].

- Il n'y avait qu'un pas pour l'essayer dans la dystrophie médiane canaliforme de Heller. Après 10 séances, le pouce droit montrait une bonne réponse thérapeutique, tandis que le pouce gauche se contentait d'une amélioration passable accompagnée d'une forte douleur au cours du traitement d'un patient "modérément" satisfait. C'est pourquoi les auteurs

I L'Année thérapeutique

coréens ont utilisé dans un cas un “quasi-long Nd:YAG” laser pulse avec une “excellente” amélioration clinique. Mais faut-il rappeler à nos lecteurs que la dystrophie de Heller guérit spontanément ?

- Une nouvelle épidémie dans l'industrie de la beauté vient d'être révélée par Gatica-Ortega *et al.* [24]. 2 353 patients atteints de dermite de contact allergique furent testés : 43 (1,82 %) ont été positifs aux (meth) acrylates des vernis longue durée durant cette période. Il s'agissait de femmes présentant toutes un eczéma des mains. La plupart d'entre elles étaient âgées de moins de 40 ans, n'avaient pas d'atopie et chez 93 % d'entre elles la dermite avait une cause professionnelle et s'était développée environ 10,1 mois après qu'elles aient “bénéficié” de cette technique. Les allergènes les plus fréquemment retrouvés étaient les 2-hydroxypropyl-propyl méthacrylate, 2-hydroxepethyl méthacrylate et tetrahydrofurfuryl méthacrylate.

■ Scabiuse

- Un nourrisson de 7 mois, traité par esdépalléthrine pour une gale 6 semaines auparavant, était vu en consultation au CHRU de Tours pour des modifications unguéales acquises des orteils. Il existait un épaississement unguéal de 3 orteils avec hyperkératose sous-unguéale (**fig. 2**). Le reste de l'examen cutanéomuqueux et des phanères était normal.



Fig. 2 : Scabiuse d'un gros orteil (©A. Maruani, Tours).

L'analyse mycologique de prélèvements d'ongles était négative, mais l'examen direct en microscopie optique trouvait de nombreuses larves de *Sarcoptes scabiei* ainsi que des débris d'œufs. Le traitement a consisté en une avulsion chimique des ongles pathogènes (urée à 40 %) associée à des applications d'esdépalléthrine topique et à une prise orale d'ivermectine. La localisation sous-unguéale et unguéale de *S. Scabiei* [25] pourrait constituer une source de réinfestation de la gale chez les nourrissons. Son traitement repose donc sur une avulsion chimique unguéale et l'application prolongée d'antiscabieux topiques sur le lit unguéal.

- Une équipe japonaise [26] a utilisé la perméthrine (phénothrine à 5 %) sous forme de lotion sous occlusion permanente. Au bout de 3 semaines, les acares et leurs œufs n'étaient plus détectables. Toutefois, comme les ongles étaient épais, le traitement fut poursuivi 2 semaines. La patiente, âgée de 78 ans, ne manifesta aucun signe de rechute au cours des 18 mois qui suivirent. L'efficacité d'une telle lotion, pour laquelle on ne précise pas expressément l'existence d'un système pénétrant transunguéal, tient quelque peu du miracle...

BIBLIOGRAPHIE

1. GROVER C, DAULATABAD D, SINGAL A. Role of nail bed methotrexate injections in isolated nail psoriasis: conventional drug via an unconventional route. *Clin Exp Dermatol*, 2017;42:420-423.
2. KUSHWAHA AS, REPKA MA, MURTHY SN. A novel Apremilast nail lacquer formulation for the treatment of nail psoriasis. *AAPS PharmSciTech*, 2017;18:2949-2956.
3. PAWAR M. Onychodystrophy due to porokeratosis of Mibelli: a rare association. *Acta Dermatovener*, 2017;26: 51-52.
4. INOUE A, SAWADA Y, NISHIO D *et al.* Pyogenic granuloma caused by afatinib: case report and review of the literature. *Australasian J Dermatol*, 2017;58:61-62.
5. MANCINELLI L, AMERIO P, DI LOIA M *et al.* Nail loss after teriflunomide treatment: A new potential adverse event. *Mult Scler Relat Disord*, 2017;18:170-172.
6. DEREURE O, CAMU W. Teriflunomide-induced psoriasiform changes of fingernails: a new example of paradoxical side-effect? *Int J Dermatol*, 2017;56:1479-1481.
7. MAY C, FLECKMAN P, BRANDING-BENNETT HA *et al.* Lichenoid drug eruption with prominent nail changes due to Leflunomide in a 12-year-old child. *Ped Dermatol*, 2017;34:e225-e226.
8. MARIE I, GREMAIN V, NASSERMADJI K *et al.* Nail involvement in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76: 1115-1123.
9. PINEDO S, FREITAS LD, JIMENEZ L *et al.* Langerhans cell histiocytosis with severe nail involvement in a 2 year old boy. *Ped Dermatol*, 2017;34 (suppl 1): S147.
10. WOLLINA U, LANGNER D, FRANÇA K *et al.* Pyogenic granuloma - a common benign vascular tumor with variable clinical presentation: new findings and treatment options. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017;5:423-426.
11. ABDUL W, O'NEILL BJ, PERERA A. Marjolin's squamous cell carcinoma of the hallux following recurrent ingrown toenail infections. *BMJ Case Report*, 2017 DOI:10.1136/bcr-2017-219715
12. JABBOUR S, KECHICHIAN E, HABER R *et al.* Management of digital mucous cysts: a systematic review and treatment algorithm. *Int J Dermatol*, 2017; 56: 701-708.
13. BALAKIRSKI G, LOESER C, MARON JM *et al.* Effectiveness and safety of surgical excision in the treatment of digital mucoid cysts. *Dermatol Surg*, 2017;43:928-933.
14. WATABE D, SAKURAI E, MORI S *et al.* Subungual angioleiomyoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2017;83:74-75.
15. BURKINK E, ABDUL HAMID M, MARTENS H. “Dots and lines”: A melanonychia striata in regression: Report of a case. *Ped Dermatol*, 2017;34:e323-e323.
16. CUTRONE M, OTTONELLO G, BERTI I *et al.* Neonatal onychomadesis as possible result of maternal mouth-hand-foot disease in pregnancy. *Ped Dermatol*, 2017;34(suppl 1):S182.
17. PEARSON HJ, BRODELL RT, DANIEL CR. Seasonal Onychomadesis of the great toes. *Skin Appendage Disorders*, 2017:177-179.
18. YANG MY, KO HC, KIM BS *et al.* Image Gallery: Congenital onychodysplasia of the toenails. *Br J Dermatol*, 2017;177:e3.

19. EZEKIAN B, ENGLUM BR, GILMORE BF *et al.* Children receiving hematopoietic Stem cell transplantation are at increased risk of onychocryptosis requiring surgical management. *Pediatr Hematol Oncol*, 2017;39:e353-e356.
20. MORGADO LF, TRÁVOLO ARF, MUEHLMANN LA *et al.* Photodynamic therapy treatment of onychomycosis with Aluminium-Phthalocyanine Chloride nanoemulsions: a proof of concept clinical trial. *J Photochem Photobiol*, 2017;173:266-270.
21. AIEMPANAKIT K, GEATER A, LIMTON P *et al.* The use of topical minoxidil to accelerate nail growth: a pilot study. *Int J Dermatol*, 2017;56:788-791.
22. HEXSEL D, ZAGUE V, SCHUNCK M *et al.* Oral supplementation with specific bioactive collagen peptides improves nail growth and reduces symptoms of brittle nails. *J Cosm Dermatol*, 2017;16:520-526.
23. CHOI JY, SEO HM, KIM WS. Median canaliform nail dystrophy treated with a 1064-nm quasi-long pulsed Nd:YAG laser. *J Cosm Laser Ther*, 2017;19:225-226.
24. GATICA-ORTEGA ME, PASTOR-NIETO MA, MERCADER-GARCIA P *et al.* Allergic contact dermatitis caused by (meth)acrylates in long-lasting nail polish – are we facing a new epidemic in the beauty industry? *Contact Dermatitis*, 2017;77:360-366.
25. FINON A, DESOUBEAUX G, NADAL M *et al.* Scabiose de l'appareil unguéal chez un nourrisson. *Ann Dermatol Venereol*, 2017;144:356-361.
26. TANIGUCHI H, MATSUO N, OHTAKI N. Topical phenothrin treatment in a case of crusted scabies with nail involvement. *J Dermatol*, 2017;44:e64-e65.

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

**26^e Forum Peau Humaine et Société
4^e Forum Histoires de Peau
Maladies Cutanées : chacune a son histoire !**

Vendredi 21 septembre 2018
Musée d'Histoire de la Dermatologie
Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude Vellefaux
Paris

Renseignements :

<http://hopital-saintlouis.aphp.fr/le-musee-des-moulages-de-lhopital-de-saint-louis>

Organisation :

Société Française des Sciences Humaines sur la Peau
Société Française d'Histoire de la Dermatologie

Inscription :

<https://www.weezevent.com/sfshp> (code d'accès : SFSHP)

**2^e Journée d'Équinoxe de Dermatologie :
Peau et encéphale,
Interactions neuro-psycho-dermatologiques**

Vendredi 28 septembre 2018
Espace Avel Vor, Plougastel

Contact :

equinoxe.dermatologie2@gmail.com

NOUVEAU

Atop ilast[®]

DISPOSITIFS MÉDICAUX

L'EXIGENCE MÉDICALE



- ✓ Hydrate
- ✓ Soulage
- ✓ Protège
- ✓ Restructure*

L'exigence d'une **TOLÉRANCE ABSOLUE**

- ✓ Aucune substance toxique
- ✓ Formules simples et maîtrisées



L'exigence d'une **EFFICACITÉ OPTIMALE**

- ✓ Actifs connus et reconnus
- ✓ Hautement concentrés

*avec la crème émollissante

Classe IIa
CE 0459

Classe I
CE

Consulter la notice

Si vous souhaitez la visite de notre délégué médical, veuillez contacter M. Arthur Broudehoux par :

- Téléphone : 06 27 31 74 68
- E-mail : arthur.broudehoux@horus-pharma.fr

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?



O. BAYROU

Service de Dermatologie et d'Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

■ Scores de gravité [1, 2]

L'apparition de traitements puissants de la dermatite atopique (DA) rend encore plus que jamais nécessaire l'appréciation de la gravité initiale de la maladie et de son évolution au moyen de scores. Un des problèmes vient de ce qu'il existe plus de 62 scores publiés sur la DA. Une conférence de consensus internationale sous le nom de HOME (*Harmonizing Outcomes Measures in Eczema*) a tenté de standardiser ces mesures cliniques. Les scores préférés étaient en premier l'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) puis le *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD) pour les signes cliniques et le *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) pour les symptômes de DA. Malgré une apparence complexité, ces 3 scores sont facilement calculables sur smartphone au moyen d'applications spécifiques disponibles sur Android ou iPhone.

1. Cinq scores principaux

>>> **Le SCORAD** (*SCORing Atopic Dermatitis*) a été créé en 1993 par

l'*European Task Force on Atopic Dermatitis*. Il est le plus utilisé dans les études cliniques. Il utilise la règle des 9 pour évaluer la surface atteinte. La sévérité est appréciée selon 5 caractéristiques cliniques : érythème, gonflement, suintement/croûtes, excoriation et lichénification. Les signes subjectifs prurit et perte de sommeil sont quantifiés avec une échelle analogique visuelle. L'association de ces 3 éléments permet de calculer un score maximum de 103. Le SCORAD est fiable. Il lui a été reproché une variation, selon les observateurs, du score de lichénification et de surface atteinte.

>>> **L'EASI** (*Eczema Area and Severity Index*) est le deuxième score le plus utilisé. Il provient de la modification du PASI, score reconnu dans le psoriasis. L'EASI mesure sur 4 régions cutanées l'étendue de la maladie et l'intensité (cotée de 0 à 3) de 4 signes cliniques : érythème, gonflement, excoriation et lichénification. Le score maximum est de 72. L'EASI évalue 2 dimensions de la maladie : la surface atteinte et les signes cliniques. Il n'évalue pas le prurit et la perte de sommeil en revanche.

>>> **L'IGA** (*Investigators' Global Assessment*) est le troisième score le plus utilisé. Il n'est pas standardisé. Il en a été dénombré au moins 24. Il est le plus souvent classé en échelle de 6 points de sévérité (de 0 à 5) : pas de lésion, presque pas de lésion, léger, modéré, sévère et très sévère. Mais il existe aussi une échelle de 5 qui enlève le point "très sévère" et une échelle de 4 qui enlève le "très sévère" et le "presque pas de lésion". Une hétérogénéité supplémentaire vient de ce que les signes cliniques permettant de juger la sévérité varient selon les auteurs. Érythème et gonflement sont

constamment pris en compte, suintement et croûtes presque toujours et plus rarement excoriation, desquamation et lichénification. Outre cette absence de standardisation, ses défauts reposent sur son caractère imprécis et son absence de prise en compte des signes subjectifs [3].

>>> **Le SASSAD** (*Six-Area, Six-Sign Atopic Dermatitis*) est le quatrième score le plus utilisé. Il évalue 6 signes cliniques de sévérité (érythème, exsudation, sécheresse, craquèlement, excoriation et lichénification) sur 6 régions cutanées (tête/cou, tronc, bras, mains, jambes et pieds). Chaque signe clinique sur chaque région cutanée est coté de 0 à 3. Le score maximal est de 108.

>>> **Le POEM** (*Patient-Oriented Eczema Measure*) a été réalisé par l'université de Nottingham (il est disponible sur son site). C'est un questionnaire "auto-administré" au patient évaluant la fréquence de survenue la semaine précédente de 7 items : prurit, troubles du sommeil, saignement, suintement, craquèlement, écaillage et sécheresse. Le score est calculé sur la durée de chacun des symptômes : 0 (aucun jour), 1 (1 à 2 jours), 2 (3 à 4 jours), 3 (5 à 6 jours) et 4 (tous les jours). Le score maximal est de 28.

2. Fiabilité inter- et intra-observateur : EASI, objective SCORAD et IGA [4]

Une publication polonaise a évalué la fiabilité inter et intra-observateur des 3 scores les plus utilisés : EASI, *objective SCORAD* (SCORAD ne comportant que les éléments objectifs) et IGA. La fiabilité inter-évaluateur fait référence à des mesures statistiques qui déterminent la similitude des données recueillies par différents évaluateurs. En d'autres termes, c'est la capacité d'évaluateurs

I L'Année thérapeutique

différents de scorer de façon identique la DA d'un même patient au même moment. La fiabilité intra-évaluateur fait référence à des mesures statistiques qui déterminent la similitude des données recueillies par le même évaluateur. Dix dermatologues entraînés ont évalué 10 patients atteints de DA le même jour avec les scores EASI, oSCORAD et IGA. Chaque patient était évalué 2 fois par le même praticien.

Il a été trouvé une bonne fiabilité intra-observateur pour l'EASI et l'oSCORAD mais seulement une assez bonne pour l'IGA. Tous les signes de l'EASI avaient une bonne reproductibilité intra-observateur à l'exception de la lichénification dont la reproductibilité était mauvaise. L'appréciation de la surface atteinte dans l'EASI était excellente.

La variabilité inter-observateur était élevée pour l'EASI et modérée pour l'oSCORAD et l'IGA. Pour l'EASI, le gonflement était le moins bien évalué alors que l'érythème et les excoriations étaient les mieux quantifiés par les différents observateurs. Pour l'oSCORAD, les plus hautes variations d'appréciation entre différents observateurs concernaient le suintement et les excoriations. La somme des signes cliniques du oSCORAD montrait une fiabilité inter-observateur modérée alors que l'appréciation de la surface montrait une fiabilité élevée. Cela démontre que la variabilité sur l'oSCORAD réside plus dans la mésestimation des signes cliniques que de la surface.

Au total, les auteurs concluent que l'oSCORAD est une méthode composite qui doit être préférée quand l'évaluation est faite par des observateurs différents. L'EASI est la méthode la plus reproductible et doit être choisie quand l'évaluation est réalisée par le même praticien. Elle a la préférence des auteurs et constitue la première recommandation du HOME. L'IGA est simple, rapide et adaptée à la pratique quotidienne. Aucune méthode n'est parfaite cepen-

dant : l'évaluation d'une DA nécessite au moins 2 mesures indépendantes.

3. Comparaison EASI et SCORAD [5]

Comprendre les différences de résultats entre les principaux scores de DA (EASI et SCORAD) est impératif dans l'interprétation des études cliniques. Pour cela, ces scores ont été évalués sur 388 patients atteints de DA d'âge moyen 41 ans par une équipe de Chicago. EASI et oSCORAD étaient fortement corrélés entre eux (r 0,92 ; $p < 0,0001$), mais seulement modérément avec le POEM (r 0,46 et 0,44 ; $p < 0,0001$). Les scores oSCORAD et SCORAD avaient toutefois une meilleure corrélation avec le POEM que l'EASI.

Les 2 scores peuvent avoir des défauts :

>>> Les EASI de moins de 5 étaient incapables de différencier les DA avec atteintes sévères localisées et les DA avec lésions minimales étendues. Les EASI de moins de 5 avaient des oSCORAD significativement plus élevés en cas de xérose ou de suintement sévère. Cela est dû au fait que la xérose et le suintement sont comptabilisés dans l'oSCORAD mais pas dans l'EASI. Les EASI de moins de 5 avaient des oSCORAD plus importants en cas d'atteinte du visage, des paupières, du cou, des mains et des pieds, et des scores POEM plus importants. La conséquence pratique est importante. Les EASI bas recouvrent un groupe très hétérogène de DA avec des formes localisées sévères et des formes étendues bénignes. Le score EASI est ainsi moins performant que l'oSCORAD pour évaluer les formes localisées.

>>> L'inclusion de la xérose dans les scores oSCORAD et SCORAD pourrait diminuer leur fiabilité car on peut observer une xérose en l'absence de lésion active de DA. De plus, la xérose peut être modifiée au cours des études cliniques par l'application concomitante d'émollients. Les résultats de cette étude sont pour les auteurs un argument fort pour

inclure à la fois l'EASI et l'oSCORAD ou le SCORAD au cours des études cliniques. Ils reconnaissent néanmoins que cela peut alourdir le travail des investigateurs.

4. Strates de sévérité des scores [6, 7]

L'interprétation des données chiffrées issues de tous ces scores peut sembler obscure à celui qui ne les manipule pas régulièrement. Pour éclaircir les esprits, une équipe de Chicago a classé en 4 strates 6 scores de sévérité. Ainsi, 673 adolescents et adultes ont été évalués pour :

- IGA (4 points : pas de lésion, atteinte légère, moyenne, sévère) ;
- EASI (0-72) ;
- mEASI (idem EASI + prurit [0-90]) ;
- SCORAD (0-103) ;
- oSCORAD (0-83) ;
- ADSI (*Atopic Dermatitis Severity Index* : 4 signes – érythème, excoriation, exsudation et lichénification – et prurit [0-15]) ;
- BSA (*Body Surface Area* : surface atteinte [0-100 %]).

Chaque score est ainsi classé en 4 strates de sévérité (**tableau I**) :

Le taux non nul pour l'oSCORAD en l'absence de lésion correspond à l'intégration de la xérose dans le score. Idem pour le SCORAD qui intègre la xérose, le prurit et les troubles du sommeil. Idem encore pour mEASI et ADSI dont les taux sont non nuls en l'absence de lésion en raison de la prise en compte du prurit. Le score EASI est celui qui a le meilleur coefficient de corrélation avec la gravité. Toutefois, mEASI, oSCORAD et SCORAD ont presque les mêmes coefficients. L'ADSI a le coefficient de corrélation le plus faible avec la sévérité, ce qui suggère que l'appréciation de la sévérité lésionnelle seule (sans la surface) est insuffisante pour quantifier la gravité d'une DA. Il est intéressant de constater que la DA est considérée comme sévère à partir de 40 % de surface atteinte. La surface lésionnelle seule a une bonne corrélation avec la gravité. Les scores de gra-

IGA	Pas de lésion	Atteinte légère	Atteinte modérée	Atteinte sévère
EASI	0	0,1-5,9	6,0-22,9	23-72
mEASI	0-0,9	1-8,9	9,0-29,9	30-90
oSCORAD	0-7,9	8,0-23,9	24-37,9	38-83
SCORAD	0-9,9	10-28,9	29-48,9	49-103
ADSI	0-1,9	2-5,9	6-8,9	9-15
BSA	0	0,1-15,9	16-39,9	40-100

Tableau I : Strates de sévérité des différents scores.

vité qui intègrent la surface lésionnelle sont considérés comme les meilleurs.

■ Score de qualité de vie [8, 9]

Peu d'instruments de mesure de la qualité de vie sont validés chez l'enfant ou l'adolescent atteints de DA malgré leur grand nombre. Il en a été dénombré 24. Une étude comparative de tous ces instruments a été publiée cette année : elle est très sévère puisqu'un seul instrument trouve grâce aux yeux des auteurs. Il s'agit de la version américaine du CADIS (*Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale*). Il est utilisable chez les enfants de 0 à 6 ans. Il est unique car il s'intéresse à la fois à la qualité de vie des enfants et à celle de leurs parents. Le score final est global mais le score de l'enfant peut être séparé. Le questionnaire comporte 45 items et se remplit rapidement selon les auteurs. L'inconvénient est qu'il n'existe que 3 versions : anglaise, italienne et espagnole. Chez les adolescents plus âgés, on peut utiliser les instruments validés chez l'adulte : le QoLIAD (*Quality of Life Index for Atopic Dermatitis*) et le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*).

■ Biomarqueurs de sévérité

Les biomarqueurs sériques pourraient offrir idéalement une appréciation objective de la sévérité d'une DA. Ainsi, ils pourraient soulager la lourdeur des scores cliniques.

1. EASI/p-EASI [10]

Une méta-analyse récente a montré que le TARC/CCL17 (*Thymus and activation-regulated chemokine*) sérique était le meilleur biomarqueur pour apprécier la sévérité de la maladie. Mais bien que le TARC soit fortement corrélé à l'activité de la DA durant la surveillance évolutive d'un même patient, ses taux varient entre des patients différents qui ont pourtant les mêmes scores de sévérité clinique. Afin d'éviter cet écueil, des auteurs hollandais ont proposé une association de biomarqueurs. Ils avaient montré que la combinaison du dosage de TARC, de PARC/CCL18 (*Pulmonary and activation-regulated chemokine*), de l'IL22 et de sIL-2R avait une corrélation de 0,86 avec la sévérité de la maladie alors que ces biomarqueurs pris isolément avaient une corrélation de 0,42 à 0,74.

Dans une étude prospective, les scores EASI, POEM et du prurit ont été évalués au cours de la surveillance évolutive de 65 patients traités par corticoïdes locaux. Les biomarqueurs I-309, TARC, PARC, MDC, IL18, IL22, sIL-2R et sE-selectin ont été dosés. Ils étaient élevés au début et ont significativement diminué sous traitement.

Les auteurs ont élaboré une formule mathématique à partir de 3 de ces biomarqueurs (TARC, IL22 et sIL-2R) permettant de prédire le score EASI avant ($EASI = -36,12 + 18,49 \log TARC + 0,009 IL22 - 0,009 sIL-2R$) et pendant le trai-

tement ($EASI = -5,82 + 4,04 \log TARC + 0,003 IL22 + 0,003 sIL-2R$).

Ces formules prédictives de l'EASI ont une sensibilité de 100 % et une spécificité de 88,9 %. Elles ont ensuite été testées 5 fois sur 55 patients tirés au sort. La capacité prédictive de ces formules avait une sensibilité de 83,3 % à 100 % et une spécificité de 88,5 % à 95,2 %.

Ces biomarqueurs n'ont pas été choisis au hasard. Ils jouent un grand rôle dans la pathogénie de la DA. TARC, membre des chémokines CC, est produite par les cellules dendritiques et est impliquée dans le recrutement des cellules T dans la peau. L'IL-2R est exprimé à la surface des cellules T après stimulation par l'IL2. Le récepteur soluble sIL-2R est libéré dans le sérum et reflète l'activation des cellules T dans la peau. L'IL22 induit la prolifération kératinocytaire et diminue l'expression de la filaggrine.

Cet algorithme ayant été créé pour prédire l'EASI a été nommé p-EASI (*predicted-EASI*) par ses auteurs. Contrairement à l'EASI, p-EASI n'est pas soumis à la variabilité intra- ou inter-observateur.

2. Squamous cell carcinoma antigen [11]

Le *Squamous cell carcinoma antigen* (SCCA) est un marqueur bien connu de nombreux carcinomes épidermoïdes. Il comprend 2 protéines voisines : SCCA1 et SCCA2. Ces protéines ont des actions inhibitrices contre de nombreuses protéases extrinsèques. Elles peuvent être induites par les cytokines Th2 IL4 et IL13. Des taux élevés de SCCA ont été rapportés chez des patients atteints d'asthme ou de rhinite. Précédemment, il a été montré une corrélation forte entre SCCA1 et la perte insensible en eau ainsi qu'avec le nombre de cellules parakératosiques dans la couche cornée. SCCA s'élève après l'altération de la barrière épidermique et l'inflammation induites par une exposition cutanée allergénique. Les patients atteints de DA sévère ont des taux élevés de SCCA non seulement dans

I L'Année thérapeutique

le sérum mais également dans la couche cornée. Les taux de SCCA2 dans la couche cornée sont corrélés avec le taux d'IgE chez les patients atteints de DA.

Une équipe japonaise a dosé les taux sériques de SCCA2 chez 240 patients adultes atteints de DA. Le SCCA2 sérique était corrélé positivement avec la sévérité, les taux de TARC, des éosinophiles, des LDH et des IgE. Il existait un marquage important de SCCA2 dans les kératinocytes suprabasaux de l'épiderme. Les taux diminuaient après traitement.

Les taux variaient selon les formes cliniques et augmentaient avec la surface atteinte. Les taux les plus élevés étaient rencontrés en premier chez les patients avec forme érythrodermique puis chez ceux souffrant des formes diffuses. Des taux plus bas étaient constatés dans les formes localisées. Les formes lichénifiées avaient des taux plus élevés que les formes non lichénifiées. En revanche, les formes à type de prurigo avaient les taux les plus bas.

3. Périostine [12]

La périostine est une protéine de la matrice extracellulaire. Elle est un maillon essentiel dans le cercle vicieux aggravant la DA. La pénétration des allergènes à travers l'épiderme déclenche une réponse Th2. Celle-ci entraîne la libération de cytokines de type 2 IL4 et IL13 qui stimulent la production de périostine par les fibroblastes. La périostine, en se liant aux intégrines α des kératinocytes, provoque la production de cytokines pro-inflammatoires, notamment TSLP qui amplifie à nouveau la réponse Th2.

Une équipe coréenne a étudié les liens entre le taux de périostine et la sévérité ou la chronicité de la DA chez 4 076 enfants âgés de 4 à 13 ans. Le taux de périostine sérique était plus élevé au cours de la DA et significativement corrélé au SCORAD, aux IgE totales et

aux éosinophiles. Les enfants dont la DA avait commencé avant l'âge de 2 ans avaient des taux de périostine supérieurs à ceux dont la DA avait commencé après 2 ans.

■ Traitement

1. Bain d'eau de Javel diluée [13]

La sévérité de la DA est corrélée à la densité épidermique en *Staphylococcus aureus*. Des bains d'eau de Javel avaient été proposés pour réduire la densité microbienne et la sévérité. Une méta-analyse sur les 5 études exploitables a montré que ceux-ci diminuaient la sévérité de la DA mais pas significativement plus que les bains d'eau du robinet. Il n'y avait pas non plus de différence pour la densité microbienne après eau de Javel et eau du robinet. De plus, le sous-groupe des patients cliniquement infectés n'était pas plus soulagé par l'eau de Javel que par l'eau du robinet. Outre son absence d'avantage, l'eau de Javel peut entraîner des effets secondaires : sensation de brûlure ou de picotement, irritation oculaire, asthme provoqué par les émanations caustiques et décoloration des vêtements. Incidemment, la méta-analyse nous confirme que, contrairement à de vieilles notions qui recommandaient de ne pas trop laver les atopiques, il y a un bénéfice à prendre des bains réguliers avec de l'eau "normale".

2. Manger des yaourts [14]

Une étude japonaise a montré que la consommation quotidienne de yaourts la première année de vie permettait de réduire à 5 ans le risque de DA (aOR : 0,70) et d'allergie alimentaire (aOR : 0,53). En revanche, les yaourts ne prévenaient pas contre les allergies respiratoires (asthme, rhinite) et la sensibilisation aux pneumallergènes. Le yaourt est particulièrement riche en probiotiques. Un yaourt contient 10 à 15 souches différentes de *Lactobacillus*.

■ Les traitements systémiques

[15]

Un groupe d'experts de l'*International Eczema Council* issus de 9 pays ont élaboré de façon très pratique et très claire les lignes de conduite avant de mettre en route un traitement systémique.

Un traitement systémique ne peut pas être mis en route seulement sur des scores de sévérité. Ces experts considèrent que les scores sont surtout réservés aux études cliniques ; ils prennent du temps dans la pratique quotidienne et ne représentent qu'un des éléments de la décision. La qualité de vie est un critère essentiel mais pas toujours facile à mesurer. Les scores d'auto-évaluation (POSCORAD ou POEM) sont très utiles pour apprécier les poussées entre les consultations.

Il convient d'éliminer toutes les dermatoses pouvant être confondues avec une DA. Il faut envisager :

- chez l'adulte et l'enfant : dermatite de contact (allergique ou irritative), psoriasis érythrodermique, dermatite séborrhéique sévère, gale, dermatophytie profuse et lymphomes T ;
- chez l'enfant : carence en zinc, syndrome de Netherton, déficits immunitaires.

Il faut vérifier que le traitement local a bien été appliqué grâce à une bonne éducation thérapeutique. Celle-ci tentera de désamorcer la corticophobie et la tacrolimophobie. Elle repérera les facteurs aggravants et responsables de poussées : détergents irritants, sueurs, animaux, aéroallergènes, allergènes de contact et stress psychologiques. L'échec du traitement local malgré une éducation thérapeutique bien conduite ou sa trop grande complexité fera discuter un traitement systémique.

Il faut s'assurer que le traitement local d'attaque a utilisé des corticoïdes suffisamment puissants sur une durée suffisamment longue (1 à 4 semaines) pour obtenir le contrôle de la DA. L'utilisation ultérieure d'une thérapie proactive par

tacrolimus ou dermocorticoïdes peut permettre de réduire les poussées. Mais des poussées très fréquentes malgré un traitement d'attaque bien conduit suivi d'un traitement proactif ou une utilisation excessive des traitements locaux (en puissance, fréquence et durée) sont une bonne indication d'un traitement systémique.

Les facteurs aggravants infectieux (staphylocoque doré, herpès, *Molluscum contagiosum*, *Malassezia*) doivent être traités.

Les patients atteints de DA ont un risque élevé de sensibilisation allergique de type I contre les aéroallergènes et de type IV contre les allergènes de contact : parfums, conservateurs, émulsifiants. Dans les formes sévères, une exploration allergologique est nécessaire.

La photothérapie doit être proposée avant un traitement systémique si elle est facilement accessible. Elle repose soit sur les UVB à spectre étroit, soit sur les UVA1. La PUVA a un risque carcinogénétique trop élevé et n'est proposée qu'en cas d'échec des UVB à spectre étroit. La photothérapie est mal tolérée sur peau enflammée. Ainsi, la peau doit être préparée au moyen d'un traitement local intensif. Elle doit être stoppée en cas d'absence de contrôle au bout de 8 à 12 semaines ou de poussées durant le traitement. Une récurrence rapide de la DA après l'arrêt des séances devra également faire envisager un traitement systémique. La photothérapie est contre-indiquée avec les immunosuppresseurs ciclosporine, azathioprine et mycophénolate en raison de l'augmentation synergique du risque carcinogène. En revanche, l'association au méthotrexate a un risque carcinogénétique moindre.

Les 4 immunosuppresseurs les plus fréquemment utilisés dans la DA sont : ciclosporine, azathioprine, mycophénolate et méthotrexate. Le choix de la molécule dépend de nombreux facteurs (antécédents, comorbidités, désir de grossesse...). Toutefois, d'un point de vue strictement

légal, il faut signaler que seule la ciclosporine a une AMM dans cette indication.

Les nouvelles thérapies vont sans doute révolutionner la prise en charge des formes sévères. Si elles s'avèrent plus efficaces et plus sûres que les traitements immunosuppresseurs actuels, il est possible selon les auteurs qu'elles fassent baisser la barre du curseur vers le traitement des formes modérées, non seulement pour améliorer la réponse thérapeutique et la qualité de vie mais aussi pour prévenir la progression de la maladie et les comorbidités ultérieures.

● Immunosuppresseurs chez l'enfant

>>> Ciclosporine [16]

La ciclosporine est le seul immunosuppresseur à avoir son AMM dans la DA. Son utilisation dans la DA de l'enfant est limitée malgré une relative bonne tolérance. Une équipe espagnole, dans une étude rétrospective de 63 patients, a rapporté son expérience. Après 4 semaines de traitement, l'évolution était bonne ou excellente dans 64 % des cas. La dose moyenne était de 4,27 mg/kg/j. Le principal atout de la ciclosporine était la réponse rapide en seulement 4 semaines. Il était intéressant de noter que les patients qui avaient mal répondu à la 4^e semaine ne répondaient pas mieux si on prolongeait le traitement. Deux facteurs indépendants étaient associés à une mauvaise réponse : une hyperéosinophilie et une allergie à l'œuf. Une rémission de plus de 6 mois a été observée chez 20 % des patients après l'arrêt du traitement. Le principal problème repose sur la néphrotoxicité. La néphrotoxicité aiguë apparaît dans les premières semaines et est réversible en réduisant les doses. La néphrotoxicité chronique apparaît vers 1 an : elle est irréversible par atrophie tubulaire et fibrose intersticielle.

>>> Méthotrexate [17]

Il existe peu de publications sur le méthotrexate (MTX) dans la DA de

l'enfant. Une équipe irlandaise a traité 47 enfants atteints de DA sévère par MTX. La dose variait de 0,2 à 0,5 mg/kg. L'IGA (en 6 points : de 0 à 5) s'améliorait tout au long du traitement : 4,25 au début, 2,8 à 3-5 mois et 1,90 à 10-14 mois. Cette amélioration continue tout au long du traitement est une des caractéristiques du MTX. La première amélioration clinique perceptible était notée par les parents à 11 semaines. Aucune poussée n'est survenue chez 22,7 % des enfants. Une poussée légère contrôlable par les dermocorticoïdes a été constatée chez 70,5 % d'entre eux. Des effets secondaires sont survenus dans 83 % des cas. Des élévations modérées des transaminases et des cytopénies légères n'ont pas nécessité de réduire les doses. Des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ont été observés dans 29,8 % des cas et ont été traités par antiémétiques (ondansétron la veille de la prise), ajustement des doses ou passage à la voie injectable. Quatre effets secondaires graves ont été colligés : pneumonie, glomérulonéphrite post-streptococcique, impétigo bulleux et aggravation d'asthme.

● Nouveaux traitements ciblés de la DA : après la pénurie, l'abondance [18]

Les avancées scientifiques récentes ont permis de décrypter les nombreux mécanismes biologiques menant à l'apparition d'une DA. Quasiment, chacun de ces maillons pathogéniques va pouvoir faire l'objet d'une thérapie ciblée. La voie immunitaire Th2 est la première visée. Mais d'autres cibles peuvent être concernées : Th1, Th17, Th22 et le prurit. L'avenir sera sans doute d'adapter à chaque sous-phénotype un traitement spécifique.

■ Contrôle de la voie Th2

>>> IL4 et IL13 [19-21]

L'IL4 et l'IL13 sont les 2 cytokines les plus importantes dans la DA, responsables à la fois de la production des IgE et de l'inflammation atopique.

I L'Année thérapeutique

Le dupilumab est un anticorps monoclonal se fixant sur la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine 4. Le dupilumab (solution injectable en seringue préremplie) a reçu son AMM le 26 septembre 2017 par la Commission européenne.

Une méta-analyse a été réalisée sur les études randomisées contrôlées concernant le dupilumab. Sept publications rassemblant 1 965 patients étaient exploitables. Comparé au placebo, le dupilumab réduisait significativement le score EASI (différence moyenne standardisée [DMS] : -0,91), le prurit (DMS : -0,76), la surface atteinte (DMS : -0,77) et permettait d'obtenir plus souvent un IGA à 0 ou 1 (risque relatif 4,64). Les doses de 300 mg toutes les semaines ou toutes les 2 semaines étaient les plus efficaces. La tolérance était bonne. Les effets secondaires les plus fréquents du groupe dupilumab étaient les rhinopharyngites, les céphalées et les réactions aux points d'injection. Les effets secondaires étaient plus fréquents dans le groupe placebo : infections cutanées, poussées inflammatoires, impétigo, eczéma herpeticum.

Une étude se rapprochant plus de la "vraie vie" a permis de confirmer ces bons résultats. Elle autorisait l'utilisation concomitante des traitements locaux (dermocorticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine). Elle a été conduite sur 52 semaines et comportait 3 groupes : dupilumab 300 mg/semaine, dupilumab 300 mg/2 semaines et placebo. Au terme de 1 an, l'IGA (5 points : 0-4) baissait de 2 ou atteignait le score de 0 ou 1 dans 40 % du groupe 300 mg/semaine, 36 % du groupe 300 mg/2 semaines et 13 % dans le groupe placebo. L'obtention d'un EASI 75 était réalisée dans respectivement 64 %, 65 % et 22 % des cas. Les effets secondaires sévères étaient rencontrés dans le groupe placebo. Dans le groupe actif, il y avait une réduction des infections non herpétiques mais une augmentation des conjonctivites non infectieuses.

D'autres molécules peuvent bloquer spécifiquement l'IL4 ou l'IL13 : pitakinra antagoniste de l'IL4, tralokinumab et lebrikizumab contre l'IL13. Elles sont en cours d'évaluation.

>>> TSLP

TSLP (*Thymic stromal lymphopoietin*) est une cytokine produite par les cytokines, le plus souvent en réponse à une agression. Elle conditionne les cellules dendritiques de façon à favoriser une réponse Th2. Elle est responsable de la sensibilisation systémique après contact allergénique sur peau enflammée. Elle est probablement une des principales responsables de la marche atopique. Elle induit aussi un prurit en stimulant directement les récepteurs du récepteur transitoire A1 (TRPA1) dans les neurones sensoriels cutanés. Le tezepelumab, un anticorps anti-TSLP, est en cours de test en phase IIb. Il aurait théoriquement plus un effet sur la prévention de la sensibilisation que sur le contrôle de la réponse inflammatoire. Récemment, une protéine de fusion prometteuse ciblant les récepteurs pour TSLP et IL7 (IL-7RA) a été décrite.

>>> Récepteurs aux chimio-attractants des lymphocytes Th2

Un récepteur à la prostaglandine D2 (PGD2) (*Chemoattractant receptor-homologous molecules expressed on TH2 lymphocytes* [CRTH2]) a été trouvé sur les lymphocytes Th2, les cellules lymphoïdes innées de type 2, les éosinophiles et les basophiles. Les mastocytes sont une source de PGD2 sur peau atopique et pourraient agir sur les CRTH2 pour entraîner la migration des Th2 dans la peau. Malheureusement, 2 molécules ciblant ces récepteurs n'ont pas montré d'efficacité.

>>> IL5

L'IL5 attire les éosinophiles sur le lieu de l'inflammation. Le mépolizumab est un anticorps monoclonal anti-IL5. Il s'était révélé décevant dans la DA, mais ses bons

résultats dans l'asthme avec éosinophiles ont incité à réaliser un nouvel essai dans des DA avec hyperéosinophilie.

>>> IgE

L'omalizumab est un anticorps monoclonal se fixant de manière sélective aux immunoglobulines E. Il est décevant dans la DA de l'adulte. Le ligelizumab anti-IgE de haute affinité n'a également pas d'efficacité clinique dans la DA.

>>> Phosphodiesterase 4 [22, 23]

La phosphodiesterase 4 (PDE4) catalyse la transformation de l'AMPc (forme active) en 5'AMP (forme inactive). Une activité importante de phosphodiesterase baisse les taux d'AMPc et a une action pro-inflammatoire. Une activité basse de phosphodiesterase augmente les taux d'AMPc et a une action anti-inflammatoire. La PDE4 est augmentée au cours de la DA. Théoriquement, l'inhibition de PDE4 est supposée diminuer les médiateurs inflammatoires de la DA. Le crisaborole, inhibiteur topique de PDE4, s'est révélé efficace dans le traitement de la DA moyenne à sévère et a reçu son agrément dans cette indication par la FDA aux États-Unis chez les patients de plus de 2 ans. L'aprémilast, inhibiteur *per os* de PDE4, n'a pas montré d'efficacité dans une étude contrôlée contre placebo.

>>> Récepteur à l'histamine de type 4 (H4R)

Les antihistaminiques de type 1 et 2 se sont toujours montrés décevants dans la DA. Pourtant, l'histamine est élevée au cours de la DA. Le récepteur histaminique de type 4 est présent sur les kératinocytes et sur les Th2. Une stimulation H4 augmente l'IL31 chez l'humain. Un antagoniste de H4R a permis une réduction significative de l'EASI au cours de la DA.

>>> Aryl hydrocarbon receptor [24-26]

L'AhR (*Aryl hydrocarbon receptor*) est un facteur de transcription activé par

un ligand abondamment exprimé dans la peau. C'est un récepteur aux xéno-biotiques. Son activation peut avoir des effets opposés. Chez la souris, son activation par des polluants aériens issus du diesel a un effet aggravant sur la DA. Elle conduit à la production d'artémisine, un facteur neurotrophique qui provoque une hyper-innervation cutanée, une augmentation du prurit et de l'inflammation. Chez l'homme, l'expression de l'Ahr est augmentée au cours de la DA. Le coaltar, en augmentant son expression et son activation, restaure la synthèse de filaggrine et interfère avec la voie Th2. Le kétoconazole est un puissant activateur de l'Ahr. Il augmente la production de filaggrine *via* le facteur de transcription OVOL1. Au cours de la DA, il a été montré qu'une des causes du déficit en filaggrine peut être liée à la baisse de la translocation nucléaire de OVOL1 par l'IL4. L'axe Ahr-OVOL1-filaggrine pourrait ainsi être une cible thérapeutique.

Le tapinarof est une petite molécule dont la structure ressemble beaucoup à un polyphénol du vin : le resvératrol. Elle est issue d'une gammaprotéobactérie *Photobacterium luminescens* qui vit dans le tube digestif d'un nématode entomopathogène. C'est un activateur d'Ahr. Sous le nom de WBI-1001 ou benvitimod, il s'est révélé efficace dans la DA par voie cutanée au cours de 2 essais contrôlés.

■ Contrôle des autres voies T

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal qui se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL12 et IL23 qui régulent les voies Th1 et Th17. Alors que des séries limitées avaient montré quelques succès dans la DA, 2 études contrôlées n'ont pas montré d'efficacité. Le fezakinumab, anticorps monoclonal anti-IL22, a amélioré de façon significative des DA sévères. Étant donné la réponse hétérogène à l'ustékinumab et au fezakinumab, il est possible qu'un sous-groupe de patients avec une pola-

risation Th22 importante puisse bénéficier de ces molécules. Une réponse Th17 accrue (contribuant à l'augmentation de l'IL22) est observée chez les patients asiatiques et les enfants de DA précoce. Le secukinumab, inhibiteur de la voie Th17, est en cours d'étude dans la DA.

* Inhibiteur de JAK

Le système JAK-STAT6 est un système de signalisation intracellulaire menant à la synthèse de nombreuses cytokines inflammatoires IL4, IL5, IL13 et IL31. Le tofacitinib, un inhibiteur topique de JAK, a permis de réduire le score EASI et le prurit. La réduction du prurit pourrait être liée à son action inhibitrice sur IL31. L'action sur la restauration de la barrière pourrait être liée à l'inhibition de IL4 et IL13. Le tofacitinib existe sous forme orale, mais son action immunosuppressive doit le faire considérer avec circonspection.

● Nouveaux traitements du prurit

L'IL31 est produite surtout par les Th2. Un récepteur A à l'IL31 est présent sur les fibres C qui transmettent la sensation prurigineuse. Le nemolizumab est un anticorps dirigé contre le récepteur A à l'IL31. Il est efficace sur le prurit de la DA dès le 3^e jour mais son efficacité sur la sévérité est faible.

Les taux de substance P sont corrélés à l'activité de la DA. Des antagonistes d'un récepteur à la substance P, le *Neurokinin-1 receptor*, sont en cours d'évaluation dans la DA.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHALMERS JR, SIMPSON E, APFELBACHER CJ *et al.* Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). *Br J Dermatol*, 2016;175:69-79.
2. NALDI L. Finding a HOME for outcome measures in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2017;176:852-853.

3. FUTAMURA M, LESHEM YA, THOMAS KS *et al.* A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:288-294.
4. BOZEK A, REIGH A. Assessment of Intra- and Inter-Rater Reliability of Three Methods for Measuring Atopic Dermatitis Severity: EASI, Objective SCORAD, and IGA. *Dermatology*, 2017;233:16-22.
5. CHOPRA R, VAKHARIA PP, SACOTTE R *et al.* Relationship between EASI and SCORAD severity assessments for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:1708-1710.
6. CHOPRA R, VAKHARIA PP, SACOTTE R *et al.* Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2017;177:1316-1321.
7. DRUCKER AM. Making sense of measures of clinical signs for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2017;177:1158-1159.
8. HEINL D, PRINSEN CAC, SACH T *et al.* Measurement properties of quality-of-life measurement instruments for infants, children and adolescents with eczema: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2017;176:878-889.
9. CHERNYSHOV PV, TOMAS-ARAGONES L, MANOLACHE L *et al.* EADV Quality of Life Task Force. Quality of life measurement in atopic dermatitis. Position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Task Force on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:576-593.
10. THijs JL, DRYLEWICZ J, FIECHTER R *et al.* EASI p-EASI: Utilizing a combination of serum biomarkers offers an objective measurement tool for disease severity in atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:1703-1705.
11. OKAWA T, YAMAGUCHI Y, KOU K *et al.* Serum levels of squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 reflect disease severity and clinical type of atopic dermatitis in adult patients. *Allergol Int*, 2018;67:124-130.
12. SUNG M, LEE KS, HA EG *et al.* An association of periostin levels with the severity and chronicity of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017;28:543-550.
13. CHOPRA R, VAKHARIA PP, SACOTTE R *et al.* Efficacy of bleach baths in reduc-

I L'Année thérapeutique

- ing severity of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017;119:435-440.
14. SHODA T, FUTAMURA M, YANG L *et al*. Yogurt consumption in infancy is inversely associated with atopic dermatitis and food sensitization at 5 years of age: A hospital-based birth cohort study. *J Dermatol Sci*, 2017;86:90-96.
 15. SIMPSON EL, BRUIN-WELLER M, FLOHR C *et al*. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:623-633.
 16. HERNÁNDEZ-MARTÍN A, NOGUERA-MOREL L, BERNARDINO-CUESTA B *et al*. Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children. efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:837-842.
 17. DVORAKOVA V, O'REGAN GM, IRVINE AD. Methotrexate for Severe Childhood Atopic Dermatitis: Clinical Experience in a Tertiary Center. *Pediatr Dermatol*, 2017;34:528-534.
 18. PALLER AS, KABASHIMA K, BIEBER T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:633-643.
 19. HAN Y, CHEN Y, LIU X *et al*. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:888-891.
 20. BLAUVELT A, DE BRUIN-WELLER M, GOODERHAM M *et al*. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:2287-2303.
 21. STROWD LC, FELDMAN SR. Dupilumab for atopic dermatitis. *Lancet*, 2017;389:2265-2266.
 22. ZEBDA R, PALLER AS. Phosphodiesterase 4 (PDE4) Inhibitors. *J Am Acad Dermatol*, 2017. pii: S0190-9622(17)32823-2.
 23. EICHENFIELD LF, CALL RS, FORSHA DW *et al*. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:641-649.
 24. TSUJI G, HASHIMOTO-HACHIYA A, KIYOMATSU-ODA M *et al*. Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via OVOL1 in atopic dermatitis. *Cell Death Dis*, 2017;8:e2931.
 25. SMITH SH, JAYAWICKREME C, RICKARD DJ *et al*. Tapinarof Is a Natural AhR Agonist that Resolves Skin Inflammation in Mice and Humans. *J Invest Dermatol*, 2017;137:2110-2119.
 26. JOHNSTON A. Resolving Inflammation by Targeting an Ancient Innate Immune Sensor with a Bacterial Metabolite. *J Invest Dermatol*, 2017;137:2050-2052.

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

XVII^e Journée de Sabouraud

Samedi 23 juin 2018
Tout savoir sur le cheveu en 2018

La 17^e journée de Sabouraud réunit tous les dermatologues francophones intéressés par la pathologie du cheveu et du cuir chevelu.

Ce congrès volontairement très clinique permet d'analyser les progrès récents et de faire des mises au point directement utilisables sur les principales pathologies rencontrées en consultation du cuir chevelu.

Hôtel Crowne Plaza
Place de la République – 75011 Paris

Inscription : www.centresabouraud.fr ou tél. 01 42 49 39 37

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en cuir chevelu ?



P. REYGAGNE
Centre de santé Sabouraud, PARIS.

En 2017, beaucoup de nouvelles du côté de la pelade. Même si aux États-Unis, certains experts les prescrivent exceptionnellement hors AMM et achetés par les patients eux-mêmes sans remboursement, les anti-JAK (inhibiteurs de Janus kinase) *per os* ne bénéficient pas d'AMM car leur balance bénéfique/risque reste discutable dans cette indication. Le développement du ruxolitinib est actuellement stoppé, y compris sous forme topique. En revanche, d'autres anti-JAK comme le tofacitinib sont actuellement en développement, *per os* mais également sous forme topique pour la pelade comme pour le psoriasis, et leur emploi en sera peut-être plus facile. Cependant, pour l'instant, rien n'est disponible dans l'indication pelade.

L'étude française multicentrique en double aveugle *versus* placebo pour évaluer l'efficacité du méthotrexate (MTX) dans les pelades sévères avec ou sans prednisone associée est totalement terminée. Les analyses sont en cours et les résultats devraient être connus fin 2018.

L'étude en double aveugle évaluant l'efficacité de l'interleukine 2 (IL2) à

faibles doses *versus* placebo est encore en cours mais pour l'instant il n'y a toujours pas d'AMM en cours pour les pelades sévères.

Le traitement de l'alopecie androgénétique (AAG) repose toujours sur le finastéride et le minoxidil et, cette année, un *guideline* européen actualisé a été publié. Le finastéride a été attaqué et un communiqué de l'ANSM a rappelé que des effets secondaires d'ordre sexuel sont possibles. Une surveillance est mise en place pour de possibles dépressions et quelques cas de suicides, mais actuellement ceux-ci ne semblent pas plus fréquents que dans la population générale.

Enfin, cette année, l'alopecie frontale fibrosante (AFF) reste en vogue avec de nombreux articles descriptifs ou épidémiologiques et des hypothèses physiopathologiques qui restent à confirmer. Le finastéride fait toujours partie des traitements proposés par la plupart des auteurs mais sans plus de preuves d'efficacité que l'an dernier dans cette indication.

Une revue des traitements du lichen plan pileaire nous propose une classification des traitements selon leur efficacité et un schéma thérapeutique qui reste discutable.

Enfin, notons quelques nouvelles concernant les autres alopecies cicatricielles et de nouveaux traitements pour le psoriasis du cuir chevelu.

Cycle pileaire, génétique et physiopathologie de l'alopecie androgénétique

La voie Wnt/ β -caténine est connue pour stimuler la pousse des cheveux et

induire la phase anagène et sa régulation va probablement faire l'objet de futurs traitements de l'alopecie androgénétique (AAG). Cette année, l'étude génomique faite sur le Centre Sabouraud, comparant un groupe de 15 patients de moins de 35 ans ayant une AAG masculine (AAGM) sévère et précoce et un groupe de 15 patients du même âge sans AAGM, a été publiée. Elle confirme, parmi les 184 gènes ayant une expression diminuée, l'inhibition de cette voie Wnt/ β -caténine [1]. Cette étude met également en évidence une diminution de l'activité de gènes codant pour le métabolisme de la vitamine D, pour de nombreuses connexines (GJA3, GJB2, GJB6), de nombreuses kératines (KRT16, KRT26, KRT39, KRT72) et des protéines associées aux kératines (KRTAPs). TGF β , POMC (pro-opiomélanocortine, précurseur de l'ACTH et le l' α -MSH), BMP2, BMP8A et FGF18 sont également diminués.

Inversement, parmi les 149 gènes surexprimés, il existe de nombreux gènes de l'inflammation : chaînes d'immunoglobulines, molécules du CMH de classe II, chimiokines et cytokines, gènes de réponse à l'interféron γ et à l'IL1, c-KIT qui active les mastocytes, enzymes des granules des mastocytes comme la tryptase et la chymase, marqueurs d'activation des cellules B et T, collagènes, métalloprotéases comme MMP12 produite par les macrophages, et enfin PGD2 synthétase. On retrouve également surexprimés le gène du récepteur aux androgènes, celui de la 5 α -réductase de type 2 et 2 inhibiteurs de la voie Wnt : SFRP2 (*Secreted frizzled-related protein 2*) et DKK1 (*Dickkopf Wnt signaling pathway inhibitor 1*) qui était déjà signalé comme impliqué dans l'AAGM.

I L'Année thérapeutique

L'ensemble de ces résultats permet d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement ou la prévention des AAG précoces chez l'homme.

L'élévation de la PGD2 et de la PGD2 synthétase au cours des AAGM était également déjà connue. Plusieurs mécanismes nouvellement expliqués peuvent préciser le rôle de la PGD2 :

- sur cultures de cellules papillaires, PGD2 *via* PGD2-*Receptor2* stimule l'expression du récepteur aux androgènes et des facteurs associés : TGFβ1, protéine kinase B, LEF1 et IGF1 [2];

- sur cultures kératinocytaires, l'adjonction de PGD2 augmente la conversion de l'androstènedione, un androgène faible en testostérone, ce qui pourrait contribuer à l'action alopeciant de la PGD2 [3]. Par ailleurs, la PGD2 favorise l'apparition de radicaux libres et la N-acétylcystéine, précurseur du glutathion et piègeur de radicaux libres, s'oppose à la conversion de l'androstènedione en testostérone induite par la PGD2 [3]. Si cela est confirmé, la N-acétylcystéine pourrait trouver une place en association aux traitements actuels de l'AAGM.

Les analogues des prostaglandines F2a (PGF2a) s'opposent à l'action de la PGD2 mais ils ne sont toujours pas disponibles pour traiter les alopecies androgéniques ou les alopecies induites par la chimiothérapie. Pour l'instant, 3 molécules (travoprost, bimatoprost et latanoprost) restent disponibles en France en collyre pour traiter le glaucome. Ces collyres peuvent entraîner une pigmentation de l'iris et des cils et une trichomégalie. Ils ne sont toujours pas disponibles pour traiter les AAG et, la biodisponibilité étant moins bonne au niveau du cuir chevelu, il faudra des concentrations supérieures ou des modes de délivrance optimisés (promoteur d'absorption ou liposomes) par rapport aux collyres ophtalmiques actuellement disponibles.

Une autre étude de phase IIA, également en cours, teste l'efficacité du setipiprant

à 1 g par jour sur 24 semaines *versus* placebo (laboratoire Allergan), un inhibiteur de GPR44, le récepteur de PGD2. Les résultats devraient être connus fin 2018 (NCT 02781311).

Concernant le latanoprost, seule une petite étude compare latanoprost à 0,005 %, valérate de bétaméthasone à 0,05 % et minoxidil à 5 % dans la pelade, concluant à une action peu différente de ces 3 traitements topiques mais sans présence d'un bras placebo [4]. Aucune étude publiée du latanoprost dans l'AAGM et aucune en cours sur clinical.trials.gov.

Concernant le bimatoprost, 2 articles généraux rappellent son efficacité à 2 applications par jour dans les hypotrichoses essentielles des cils et sa possible efficacité, assez limitée dans tous les cas, au cours des pelades des cils et des sourcils [5, 6]. L'étude de phase II testant différentes concentrations (0,3 à 3 %) et différents dosages de bimatoprost (0,25 à 1 mL) sur des minizones dans l'AAGM est terminée depuis mars 2017 mais elle n'est pas encore publiée (NCT 02676310).

Enfin, une étude indienne ouverte étudie les résultats d'une association de facteurs de croissance vasculaires (VEGF), fibroblastiques (BFGF), kératinocytaires (KGF) et d'insuline-*like* GF en intradermique. 75 % des patients sont satisfaits après 8 sessions à 3 semaines d'intervalle, mais sans groupe contrôle il est difficile de savoir si cette association est prometteuse ou non [7].

Arrêtons de demander 3 jours sans brosse et sans shampoing avant la réalisation d'un test à la traction ou d'un trichogramme !

Le test à la traction est un test simple à réaliser en consultation pour suivre l'efficacité d'un traitement. Il consiste à sélectionner 50 à 60 cheveux, à les serrer

assez fermement entre pouce et index à leur base et à tirer progressivement en laissant coulisser les tiges pilaires entre le pouce et l'index. Avant cette étude récente, un test était considéré comme positif s'il détachait au moins 5 cheveux, ce qui semblait très excessif. L'évaluation prospective de cette technique chez 79 hommes et 102 femmes de plus de 18 ans sans alopecie et sans effluvium permet les conclusions suivantes [8] :

- le résultat moyen dans une population normale est de 0,44 cheveux par traction (SD : 0,75). Il n'y a pas de différence entre les sexes et pas de variation avec l'âge ;

- un test de traction est normal entre 0, 1 et 2 cheveux (97,2 % des participants) ;
- les shampoings et les brossages normaux ne modifient pas les résultats et il faut donc arrêter de martyriser nos patient(e) s en leur demandant de ne pas laver ni brosser leurs cheveux 3 à 5 jours avant nos consultations... Il suffit de ne pas les laver la veille au soir et le jour de la consultation.

Chute de cheveu au shampoing : 40 % des femmes sans AAGF

Le diagnostic d'AAG féminine est un diagnostic clinique. Le degré de sévérité est apprécié depuis 1977 par la classification de Ludwig qui apprécie l'élargissement d'une raie médiane (Ludwig 1) puis la baisse de densité médiane diffuse modérée (Ludwig 2) ou importante et étendue (Ludwig 3).

Cette classification reste grossière et ne permet pas d'apprécier les AAG débütantes. Une chute de cheveux excessive observée lors des shampoings est un symptôme peu discriminant pour le diagnostic d'AAGF, observé chez 60 % des femmes avec AAGF et 40 % des femmes sans AAGF [9]. Le fait de signaler des cheveux sur l'oreiller le matin ou sur les vêtements dans la journée traduit en revanche une chute excessive.

Évaluation et suivi de la sévérité d'une AAG : logiciels Trichoscale et TrichoScan

Actuellement, un nouveau logiciel distribué en France par Vienne Médical, dénommé Trichoscale™, concurrence le classique TrichoScan™ pour la réalisation de phototrichogrammes automatiques sous épiluminescence en permettant des diagnostics d'AAG plus précoces et plus précis. Il permet de calculer librement le nombre total de cheveux, le nombre de cheveux anagènes, les diamètres moyens, le nombre de cheveux fins et le nombre d'unités folliculaires sur une surface un peu plus grande que le TrichoScan™. Ce logiciel permet également de faire des images standard et des images de dermoscopie à fort grossissement sans rasage. Ces images prises sur plusieurs topographies peuvent être envoyées par internet à un groupe d'experts en pathologies du cuir chevelu qui portera un diagnostic dermoscopique à distance et rendra un rapport normalisé en quelques jours.

Ce service est facturable et peut rendre des services importants aux médecins équipés du logiciel et n'ayant pas le temps ou les compétences nécessaires pour une interprétation complète des images dermoscopiques du cuir chevelu. Le rapport imprimable accompagné des photos peut être rendu aux patients avec les commentaires du médecin prescripteur. Cette année, une nouvelle version pour la recherche permet de faire des trichogrammes avec des points de repérage par tatouage virtuel, le logiciel permettant alors de localiser toujours la même zone pour le comptage. Ce système de repérage automatique de la zone étudiée par analyse d'image en temps réel est un grand progrès car il permet d'étudier l'efficacité de nouveaux produits cosmétiques sans méthode invasive et sans points de tatouage.

Les limites de ces logiciels automatiques mises en évidence par une étude comparant le TrichoScan HD Pro 1.0 et une

lecture manuelle sont une sous-estimation des cheveux fins duvets (-38,9 %), des erreurs au croisement de cheveux sous-estimant la longueur et surestimant le pourcentage de cheveux télogènes [10].

AAGM : le syndrome post-finastéride existe-t-il ?

Cette année, l'ANSM a mis en garde contre la possibilité de dépression ou d'idées suicidaires chez des hommes traités pour AAGM à la dose de 1 mg par jour ou pour hypertrophie bénigne de la prostate à 5 mg/jour. Tout changement d'humeur doit conduire à une interruption du traitement et à une surveillance. Le syndrome post-finastéride (SPF) – c'est-à-dire la persistance d'effets secondaires sexuels, de xérose cutanée, d'asthénie, de perte de poids, de troubles cognitifs, de syndrome dépressif, d'attaques de panique, d'insomnies, de douleurs musculaires, d'idées suicidaires, de sensation de diminution de volume du pénis et de maladie de Lapeyronie après arrêt du finastéride – est discuté mais les données actuelles restent peu convaincantes.

Romain, un jeune homme de 25 ans, s'est suicidé le 7 juin 2016, 3 ans après l'arrêt du finastéride, dans un tableau d'asthénie et de syndrome dépressif rapporté au finastéride. Sa maman a fondé une association appelée "Aide aux victimes du finastéride" pour informer patients, médecins, ANSM et journalistes et pour tenter des actions en justice avec des avocats déjà impliqués dans l'affaire du Mediator. L'ANSM a recensé 2 cas de suicides et plusieurs cas de troubles cognitifs ou du comportement pour 33 000 patients traités par an pour AAGM. Ces déclarations sont à rapporter à un taux de suicides en France de 16 pour 100 000 habitants par an en France et même de 25 pour 100 000 habitants par an si nous ne nous intéressons qu'aux hommes. Aux États-Unis, un médecin dont le fils s'est suicidé a créé la Fondation du syndrome post-finasté-

ride dans les mêmes buts, et des patients américains et canadiens se sont réunis pour attaquer Merck en justice.

Une étude épidémiologique anglaise portant sur 77 732 patients et 11 333 contrôles ne met pas en évidence de surrisque de dépression traitée chez les hommes recevant du dutastéride ou du finastéride pour hypertrophie bénigne de la prostate *versus* ceux traités par alphabloquant [OR : 0,94 ; IC 95 % : 0,85-1,04] [11]. Dans cette population de patients traités pour une hypertrophie bénigne de la prostate par 5-ARI ou par alphabloquant, le risque de dépression augmente avec l'âge dans les 2 groupes quels que soient les traitements.

Certains auteurs ont tenté de voir si le polymorphisme du gène du récepteur aux androgènes, notamment le nombre de répétitions des triplets CAG et GCN, pouvait être associé à ce SPF sans retrouver d'association pertinente [12]. Pour d'autres, le SPF pourrait être secondaire à un déficit persistant en DHT chez les droitiers et en progesterone ou dihydroprogesterone (DHP) chez les gauchers [13]. Un vitiligo extensif associé à un syndrome dépressif a été décrit chez un patient 2 mois après l'arrêt du finastéride sans que l'on puisse raisonnablement y voir pour l'instant une relation de cause à effet [14].

En attendant, soyons vigilants et prévenons nos patients de ces possibles effets secondaires actuellement pas suffisamment documentés.

Cancer du sein et finastéride : une étude anglaise rassurante

Deux grosses études épidémiologiques américaines ont déjà écarté une possible augmentation du risque de cancer du sein ou de cancer de la prostate chez les hommes traités par finastéride au long cours. Cette année, une étude anglaise faite sur la banque de données CPRD, qui comporte 10 millions

I L'Année thérapeutique

de patients, a retrouvé 94 701 hommes de plus de 40 ans ayant développé une gynécomastie entre 1992 et 2014, et l'incidence était 3 fois plus élevée chez les hommes traités par finastéride ou dutastéride pour hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) (incidence de 40/10 000 patients x ans) comparativement aux hommes traités par alphabloquants ou comparativement aux témoins sans HBP (incidences de 12,2 et 7,2/10 000 patients x ans) [15].

48 cancers ont été identifiés entre 1992 et 2014, appariés à 478 témoins, et aucun risque n'a été mis en évidence chez les patients traités par finastéride ou dutastéride (OR : 1,52 ; IC 95 % : 0,61-3,80).

Cette étude met donc en évidence une augmentation par 3 des gynécomasties chez les hommes de plus de 40 ans traités par finastéride ou dutastéride pour HBP sans augmentation du risque de cancer du sein. Cette non-augmentation du cancer du sein vient conforter les résultats identiques d'une grosse étude épidémiologique américaine datant de 2013.

Dutastéride et AAGM : de nouvelles études

Le dutastéride est un inhibiteur des 5 α -réductases de type I et II approuvé pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Il est 100 fois plus puissant que le finastéride sur les 5 α -réductases de type 1 et, à la dose de 0,5 mg par jour, il réduit le taux de DHT circulante de 90 % contre 65 % pour le finastéride. Plusieurs études ont prouvé son efficacité à des doses de 0,5 mg à 2,5 mg par jour *versus* placebo et *versus* finastéride dans le traitement de l'AAGM. Depuis 2009, le dutastéride a une AMM pour le traitement de l'AAGM minime et modérée en Corée du Sud mais il n'a pas d'AMM ni en France ni aux États-Unis pour le traitement de l'AAGM. Les prescriptions dans l'AAGM restent donc hors AMM, non remboursées et sous la responsabilité du prescripteur.

L'an dernier, une étude japonaise a suivi pendant 12 mois 120 patients masculins âgés de 26 à 50 ans (moyenne 42,5 ans) et traités par 0,5 mg/jour de dutastéride pour une AAGM stade III à IV dans la classification de Hamilton modifiée par Norwood. Les seuls effets secondaires significatifs étaient d'ordre sexuel : 19 patients (15,8 %) ont rapporté des troubles de l'érection 14 fois et une diminution de la libido 10 fois. Chez 6 patients sur les 19, la symptomatologie a régressé au cours des 52 semaines de poursuite du traitement et, chez les 13 autres, les symptômes ont totalement disparu dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. L'efficacité était au rendez-vous avec un gain de 87 cheveux terminaux de plus de 30 mm de diamètre dans la cible (cercle de 2,54 cm de diamètre) en 6 mois et un gain plus faible de 68 cheveux au 12^e mois ; 81 % des patients avaient une repousse photographiquement visible à 6 mois et 85 % à 12 mois, ce qui est un chiffre très important.

Cette année, une étude indienne randomisée mais ouverte a suivi 90 hommes de 18 à 40 ans traités par dutastéride ou par finastéride avec un gain en nombre de cheveux de + 10,3 % dans le groupe dutastéride en 24 semaines *versus* seulement 1,3 % dans le groupe finastéride (ce qui est inférieur aux chiffres de + 8 à + 10 % observés habituellement avec le finastéride) [16].

Une étude rétrospective coréenne monocentrique a mesuré l'efficacité et la tolérance à long terme chez 26 hommes de 21 à 66 ans traités entre 1 et 3 ans pour 13 d'entre eux, 3 à 5 ans pour 7 et plus de 5 ans pour 7 autres. 84 % (22/26) étaient satisfaits du résultat, la tolérance clinique était bonne, il n'y avait pas de problèmes de fertilité et les analyses biologiques étaient sans anomalie [17].

Enfin, une revue récente confirme que le dutastéride est de plus en plus utilisé comme une option possible pour le traitement de l'AAG, avec une efficacité

régulièrement un peu supérieure au finastéride [18].

Au total, ces nouvelles études cliniques plaident pour une bonne efficacité du dutastéride. Cependant, les patients doivent être prévenus de la possibilité d'effets secondaires d'ordre sexuel toujours réversibles dans ces études mais plus fréquents et plus durables qu'avec le finastéride en raison de la plus longue demi-vie du dutastéride.

Finastéride, dutastéride et alopécie androgénétique féminine : rien de nouveau

Malgré de nouveaux articles, finastéride et dutastéride n'ont toujours pas d'AMM reconnue pour le traitement de l'AAGF. Quand un de ces 2 traitements est prescrit, il semble nécessaire de maintenir le traitement plus de 1 an (3 ans dans certaines études) pour pouvoir bien juger de l'efficacité. Un antécédent de cancer du sein ou des facteurs de risque familiaux sont des contre-indications. Par ailleurs, ces médicaments étant tératogènes, ils sont contre-indiqués en cas de grossesse ou de grossesse possible. Actuellement, nous ne pouvons les recommander qu'en cas d'échec documenté des traitements classiques ou dans le cadre d'études cliniques bien répertoriées [19].

Le minoxidil *per os* et le finastéride topique ont-ils un avenir ?

Certains experts communiquent sur la possibilité d'utiliser le minoxidil *per os* à la dose de 0,25 ou 0,50 mg, voire 2,5 mg par jour, mais cela reste anecdotique et non recommandable actuellement [20]. Rappelons que le minoxidil *per os* peut induire une hypotension, surtout une hypotension orthostatique, une tachycardie et une hypertrichose diffuse ou faciale. C'est d'ailleurs pour ces raisons que les formes topiques se sont développées après la découverte du pouvoir tri-

chogène du minoxidil chez des patients traités *per os* pour hypertension artérielle (HTA) dans les années 1980.

Inversement, d'autres experts préconisent le finastéride en solution topique à 0,25 %. Actuellement, il existe de très nombreuses galéniques de finastéride topique en solutions, en gels, avec des nanovésicules, des liposomes, des niosomes, du propylène glycol, du transcutool, etc. [21]. Cependant, il est difficile de délivrer le finastéride au niveau du bulbe à forte concentration sans diffusion vasculaire et le fait qu'il s'agit d'une petite molécule de structure stéroïdienne lui permet de diffuser à travers la peau et de garder un effet systémique. Pour cette raison et compte tenu des données insuffisantes, nous ne pouvons pas recommander actuellement le finastéride en forme topique.

En revanche, des progrès galéniques vont peut-être nous permettre de disposer d'un minoxidil plus agréable d'emploi et/ou plus efficace. Des recherches sont en cours avec des solvants moins gras et moins irritants que le propylène glycol et avec des nanoparticules pénétrant le follicule pileux, ce qui permettrait une meilleure délivrance locale du minoxidil [22]. Certains utilisent des lasers fractionnés et des micro-aiguilles pour faciliter la délivrance du minoxidil ou d'autres produits mais ces techniques nécessitent plus de données de sécurité et d'efficacité [23].

PRP et alopecie androgénique : difficile à recommander

Le PRP, ou plasma riche en plaquettes, est obtenu par centrifugation du sang du patient dans un système fermé. Le PRP et les plaquettes qu'il contient est riche en facteurs de croissance stimulant l'angiogenèse (VEGF, PDGF) et les mitoses cellulaires (EGF, TGF, FGF, THF...). Initialement utilisées en rhumatologie ou pour la cicatrisation des plaies chroniques, les injections de PRP sont de plus

en plus utilisées dans le traitement de l'alopecie aux États-Unis, dans les pays de l'Est, en Italie, en Espagne mais aussi en France même si cela est légalement interdit.

Le PRP est utilisé dans les pelades en plaques, dans l'AAG et dans les effluviiums télogènes, mais sans preuve d'efficacité formelle. Une méta-analyse retrouvant 7 puis 8 études et 177 puis 194 patients est plutôt positive mais prudente et incomplète [24, 25]. Une autre revue de la littérature portant sur 12 études et 295 patients est également positive [26] tandis qu'une autre incluant 18 études est négative [27].

Les techniques d'injection ne sont pas standardisées : volumes et concentrations du PRP variables, quantités injectées variables, plaquettes préalablement activées ou non... La conclusion est qu'actuellement nous n'avons pas de preuve convaincante de l'efficacité du PRP ni dans l'AAG et encore moins dans la pelade. Il faut attendre des études contrôlées standardisées de plus grande ampleur avant de pouvoir recommander cette technique.

Rappelons que le PRP n'est pas approuvé par la FDA aux États-Unis et qu'il est interdit en France en dehors des banques du sang, seules habilitées à manipuler des produits sanguins.

LED et AAG

Les lasers de base énergie (*Low level laser therapy* ou LLLT) ou la lumière LED (*Light-emitting diode*) rouge à 650 nm sont très en vogue aux États-Unis pour traiter l'AAG et de nombreux systèmes existent sous forme de peigne, de brosse, de casque ou de casquette avec lampes LED intégrées. On parle également de photobiostimulation. Les fabricants recommandent des irradiations entre 2 et 7 fois par semaine pendant 2 à 30 minutes. Ces systèmes peuvent être approuvés par la FDA pour leur inno-

cuité, ce qui ne signifie pas pour autant qu'ils soient efficaces. Tous les prix existent, des peignes à 20 € aux casques à 900 €. Certains casques intègrent même des écouteurs... Une étude critique a retrouvé 9 études dont 5 randomisées et contrôlées [28].

Même si certaines études sont positives, les faibles effectifs et le manque de photographies standardisées ne permettent pas de comparer les différents régimes de traitement entre eux et encore moins avec les traitements classiques que sont le minoxidil et le finastéride. Certains résultats sont étonnamment positifs mais publiés dans des revues de faible qualité, sans comité de lecture, les travaux sont le plus souvent sponsorisés par les sociétés commercialisant les appareils testés et de nombreuses études signalées sur le site américain des études cliniques sont non publiées. Un effet trichogène initial est probable, secondaire à l'inflammation périfolliculaire et à la vasodilatation induite (et peut-être aussi à la synthèse d'ATP) et il faudrait des études plus rigoureuses, avec différentes modalités, un groupe contrôle et une année complète pour évaluer vraiment l'intérêt de la lumière LED rouge dans le traitement des chutes de cheveux et de l'AAG [29]. Pour l'instant, cette technique, tout comme le PRP, n'a pas prouvé son efficacité de façon certaine et ne s'est pas comparée aux traitements classiques.

Toxine botulique et AAGM : une étude pilote

Une étude indienne ouverte a évalué l'efficacité de la toxine botulique chez 10 patients âgés de 22 à 42 ans ayant une AAGM. Les auteurs ont injecté en IM (intramusculaire) 30 sites du cuir chevelu avec 5 U de toxine botulique A, avec une amélioration photographique globale pour 8 d'entre eux à 24 semaines [30]. L'action de la toxine botulique pourrait passer par un relâchement musculaire et une amélioration de la vascularisation. Il n'y a pas de compte de cheveux et pas de

I L'Année thérapeutique

groupe comparatif, attendons donc des études complémentaires...

La dermoscopie est un outil indispensable en pathologie du cuir chevelu

Les alopecies temporaires réversibles après irradiation lors du traitement de lésions vasculaires intracrâniennes sous surveillance radioscopique sont bien connues et ressemblent à des pelades en plaques. La dermoscopie met en évidence des points jaunes, des points noirs, des cheveux duvets courts et des cheveux coudés sténosés à leur extrémité proximale tout comme dans la pelade [31].

L'intérêt de la dermoscopie pour le diagnostic rapide des dysplasies pilaires, en particulier du monilethrix, est bien établi [32].

La transition cheveux blancs qui pigmentent depuis la base lors de la repousse d'une pelade diffuse peut aider à différencier une pelade diffuse d'un effluvium télogène [33].

Les points jaunes folliculaires représentent des ostiums sans cheveux contenant de la kératine et/ou du sébum. Réguliers, nombreux et homogènes, ils évoquent une pelade récente mais ils ne sont pas pathognomoniques et peuvent se voir au cours des alopecies androgénétiques évoluées. Au cours du lupus cutané chronique du cuir chevelu, ils sont plus larges et souvent jaune-brun. Ils se rencontrent aussi dans la trichotilomanie et dans la cellulite disséquante du cuir chevelu [34].

La dermoscopie aide également au diagnostic de teigne du cuir chevelu et nous pouvons décrire des manchons péripilaires, des cheveux en zigzag, des cheveux en virgule, des cheveux en tire-bouchon, des cheveux en code-barres, des points noirs et des cheveux dystrophiques [35, 36]. La normalisation

de ces signes après traitement peut aider à apprécier la guérison.

Histologie : valeur des tiges pilaires nues, intérêt des coupes horizontales

Les tiges pilaires nues sont observées essentiellement au cours des alopecies cicatricielles. Sur une série relue de 622 biopsies du cuir chevelu, des tiges pilaires nues sont retrouvées dans 0,72 % (2/277) des alopecies non cicatricielles et dans 2 % (72/345) des alopecies cicatricielles : folliculite fibrosante de la nuque = 11/16 ; LPP = 29/109 ; ACCCV = 27/118 ; FD = 3/27 ; LEC = 3/25 [37].

L'analyse rétrospective de 228 biopsies du cuir chevelu confirme de nouveau l'intérêt des coupes horizontales spécialement pour le diagnostic des alopecies diffuses non cicatricielles. La réalisation de 2 biopsies au punch, une pour coupe horizontale et une pour coupe verticale, permet une meilleure efficacité diagnostique [38].

Pelade : après les anti-TNF, induction par l'ustékinumab, le dupilumab et les anti-PD1

La pelade affecte au cours de la vie 2,1 % de la population. Il s'agit d'une maladie auto-immune cytotoxique médiée par des lymphocytes T avec une réponse immune de type Th 1 (IL2, IL8, TNF α) dans les lésions actives de pelade alors que les cytokines Th 2 sont davantage associées aux pelades chroniques ou persistantes (IL5, IL10). Les lymphocytes T-helper 17 (Th17) sont élevés dans le sang circulant et dans le cuir chevelu, surtout si la pelade est active. IL17, IL22 et BAFF sont significativement élevés dans le sérum et/ou dans le cuir chevelu de patients peladiques par rapport à des témoins et il existe une corrélation entre les taux tissulaires d'IL17 et de BAFF. Des inhibiteurs de BAFF ou de l'IL17 pourraient être efficaces dans le traitement de la pelade.

D'un autre côté, des pelades ont été associées aux anti-TNF, à l'ustékinumab, et plus récemment au dupilumab prescrit pour la dermatite atopique [39] et plus logiquement au nivolumab, pembrolizumab et autres anti-PD1 ou anti-PD-L1 prescrits pour le mélanome métastaté ou autre cancer avancé [40]. Ces pelades associées ou induites répondent bien si elles sont limitées à un traitement corticoïde topique et intralésionnel sans interruption du traitement incriminé [40].

Pelade : traitements classiques

On sait déjà que la qualité de vie est atteinte en cas de pelade, mais ce qui est nouveau c'est que cela concerne aussi la famille des patients atteints [41].

L'allergothérapie de contact à la diphencyprone ou diphenylcyclopropénone (DPCP) et à l'acide squaric dibutylester (SADBE) et autrefois au dinitrochlorobenzène (DNCB) sont des traitements topiques modérément efficaces des pelades sévères. Une revue rétrospective de 252 patients traités entre 1978 et 2016 en Italie met en évidence une repousse de plus de 50 % dans 44 % des cas chez des patients ayant une pelade en plaques de plus de 30 % du cuir chevelu (n = 140), une pelade totale (n = 68) ou universelle (n = 44) [42]. 51 ont été traités par DNCB, 140 par SADBE, 61 par DPCP. Avec le DPCP, une repousse de plus de 50 % est observée dans 34 % des cas. L'extension de l'alopecie et la durée d'évolution sont comme toujours des facteurs de mauvais pronostic avec des repousses dans 55 % des cas pour les pelades en plaques, 38 % pour les PT et 18 % pour les PU. Chez les patients n'ayant pas de bonne repousse, la prise en charge régulière pour les applications aide la majorité d'entre eux à mieux vivre progressivement avec leur maladie et à envisager une pause ou un arrêt dans leur traitement.

La grande étude multicentrique française en double aveugle, coordonnée par

le professeur Pascal Joly, s'est terminée début 2018 et nous devrions avoir en fin d'année des résultats fiables sur l'intérêt du méthotrexate seul ou associé à de la prednisone dans les pelades sévères.

Anti-JAK et objectifs thérapeutiques dans la pelade : SALT 50 et SALT 90, équivalents des PASI 50 et PASI 90 du psoriasis

Le score SALT (*Severity of Alopecia Areata Tool*) de 0 à 100 % représente le pourcentage de cuir chevelu atteint par la pelade. Ainsi, un score SALT supérieur à 30 correspond à une pelade sévère et un score SALT égal à 100 correspond à une pelade totale.

Il n'existe pas de traitement ayant actuellement une AMM dans le traitement de la pelade et aucun traitement susceptible d'induire des rémissions définitives.

Depuis 2014, les nouveaux espoirs thérapeutiques dans la pelade reposent sur les inhibiteurs de Janus kinase (anti-JAK). La voie JAK est responsable d'une production d'IL15 et d'interféron gamma, et l'IL15 active les lymphocytes T CD8 + NGK2 + qui jouent un rôle majeur dans le déclenchement de la pelade et que l'on retrouve en majorité dans l'infiltrat périlbulbaire en phase aiguë. Les anti-JAK inhibent la production d'IL15, d'interféron γ et d'autres cytokines incluant IL2, IL4, IL7, IL9 et IL21 qui sont associées au développement et à l'activité des lymphocytes. En phase aiguë, les anti-JAK réduisent l'infiltrat lymphocytaire périlbulbaire et les inhibiteurs de JAK sont efficaces pour traiter la pelade sur modèle animal. Les études en immunohistochimie mettent en évidence que JAK3 est plus exprimé que JAK1 et JAK2.

Quatre articles récents compilent les résultats des anti-JAK dans leurs potentielles indications dermatologiques : psoriasis, vitiligo, GVH (réaction du greffon

contre l'hôte), dermatite atopique, lupus, lymphome T cutané, et surtout pelade... [43-46].

Depuis 2014, quelques observations isolées ont mis en évidence la possible efficacité des inhibiteurs de JAK dans la pelade chez l'homme : ruxolutinib (anti-JAK 1/2) *per os* et topique, tofacitinib (surtout anti-JAK 3 et en moindre mesure anti-JAK 1) *per os* et topique et baricitinib (anti-JAK 1/2) *per os*. Des biopsies cutanées ont montré que les patients répondeurs étaient ceux qui avaient une pelade active avec un taux d'INF γ et de lymphocytes cytotoxiques élevé au niveau des lésions.

Tofacitinib, ruxolutinib et baricitinib ont été surtout évalués aux dosages suivants :
– 5 mg x 2/jour pour le tofacitinib ;
– 20 mg x 2/jour pour le ruxolutinib ;
– 7 mg/jour pour le baricitinib.

>>> Le tofacitinib a été testé dans 2 études prospectives ouvertes, 3 études rétrospectives et 2 cas cliniques isolés [45, 47, 48].

- La première étude prospective ouverte a suivi 66 patients (pelade universelle dans 71 % des cas, totale dans 7,5 %, en plaques dans 17 % et ophiasique dans 4,5 % des cas) traités par tofacitinib 5 mg x 2/jour pendant 3 mois avec une amélioration du score SALT de 50 à 100 % chez 32 % des patients (**SALT 50 = 32 %**). Les résultats ne se maintiennent malheureusement pas avec une rechute chez tous les patients répondeurs avec une médiane de 8,5 mois. La tolérance a été bonne avec quelques infections mineures dans 25 % des cas, quelques élévations des transaminases réversibles à l'arrêt du traitement et sans troubles.

- La deuxième étude prospective [49] montre chez 12 patients (pelade en plaques sévère = 7 et PT ou PU = 5) que l'augmentation des doses de 5 mg x 2/jour à 10 mg x 2/jour améliore les résultats avec un **SALT 50 = 66 %** en 2 à 15 mois, sans augmentation des effets

secondaires. Quatre des 5 PT ou PU ont atteint le SALT 50. Les rechutes ont été la règle 4 à 8 semaines après l'arrêt du traitement. Dans cette étude, les PT et PU ne répondent pas moins bien au tofacitinib que les pelades en plaques.

- Une première étude rétrospective concerne 90 patients adultes de plus de 18 ans suivis au moins 4 mois et pour beaucoup plus de 1 an (médiane de 14 mois de traitement) [50]:

- peu de repousses si PT ou PU depuis plus de 10 ans ; aucune repousse = 68 % des cas (17/25) et repousse faible = 32 % des cas (8/25) (score SALT + 39 % en moyenne en 14 mois);

- 20 % (13/65) de repousse complète, supérieure à 90 %, si épisode de moins de 10 ans (**SALT 90 = 20 %**);

- 38 % (25/65) de repousse intermédiaire, entre 50 et 90 %, si épisode de moins de 10 ans (**SALT 50 = 58 %**);

- seuls 28 patients ont été traités par tofacitinib en monothérapie par 5 mg matin et soir sur la totalité de l'étude, et en raison d'une efficacité insuffisante à 3 mois, la dose a été augmentée à 10 mg matin et soir pour 19 d'entre eux, des bolus mensuels de prednisone 3 mois de suite ont été associés 9 fois et 9 patients ont bénéficié à la fois de l'augmentation des doses et des bolus;

- après une repousse initiale, des rechutes sont possibles dans 12 % des cas, même avec poursuite du traitement;

- la tolérance est bonne avec des infections respiratoires hautes (29 %), urinaires (3 %), des céphalées (14 %), 2 zonas (2 %) et des élévations du LDL-cholestérol (16 %) sans infection sévère, et le traitement est encore en cours chez la majorité des patients;

- les résultats ne semblent pas supérieurs à ceux d'une association méthotrexate et prednisone et certains auteurs se demandent si les résultats ne sont pas secondaires uniquement à la prednisone chez les patients ayant reçu des bolus mensuels [51].

- Une deuxième étude rétrospective concerne 32 adultes coréens ayant une

I L'Année thérapeutique

pelade de plus de 30 % depuis plus de 4 mois (21 PT/PU et 11 PP sévères avec score SALT > 30). Après un suivi de 6 à 11 mois avec 20 mg de tofacitinib par jour, les résultats sont très positifs avec repousse de plus de 50 % 18 fois sur 32 (SALT 50 = 56 %) et repousse de plus de 90 % 9 fois sur 32 (SALT 90 = 28 %) [52].

- Une troisième étude rétrospective concernant 13 adolescents de 12 à 17 ans (7 PT/PU et 6 PP sévères avec score SALT de 20 à 70) suivis 6,5 mois (médiane de 5 mois de traitement) est en revanche très positive avec repousse chez 100 % des pelades en plaques (SALT 90 = 100 %) et 3 fois sur 7 pour les PT/PU (SALT 90 = 43 %) qui évoluaient depuis 8 ans, sans effet secondaires sévères mais avec des céphalées 3 fois, des infections respiratoires hautes 4 fois et des élévations transitoires des transaminases 4 fois [53].

>>> Le baricitinib oral n'a été testé que dans un cas clinique isolé datant de 2015.

>>> Le ruxolitinib a été testé dans une étude ouverte prospective et dans quelques cas cliniques.

À la dose de 20 mg x 2/jour pendant 3 à 6 mois, il a permis une repousse presque complète (repousse moyenne de 92 %) chez 9 patients sur 12 avec pelade modérée à sévère (SALT 90 = 75 %). La rechute est la règle 3 semaines après arrêt du traitement.

Le ruxolitinib a également permis une repigmentation d'un vitiligo chez un patient ayant un vitiligo et une pelade, 2 repousses complètes avec maintien du traitement pendant 1 an [54].

Cependant, les effets secondaires systémiques des anti-JAK en limitent l'utilisation *per os*: possibilité de tuberculose, d'infections opportunistes, sinusites, infections respiratoires, herpès, baisse de l'hémoglobine, des neutrophiles ou des lymphocytes, élévation des transaminases, élévation de la créatinine et dyslipidémie dose-dépendante. Ces

effets secondaires risquent de rendre difficile l'approbation de ces produits par voie systémique dans la pelade.

Les formes topiques déjà développées pour le psoriasis sont peut-être une bonne réponse. Une patiente ayant une pelade universelle a été traitée avec succès par du ruxolitinib en crème à 0,6 %, 2 fois par jour, avec une repousse complète des sourcils en 12 semaines sans toxicité systémique mais sans repousse significative du cuir chevelu (10 %...). Depuis des concentrations de 1 et de 2 % ont été testées en formulation classique ou liposomiale, cette dernière semblant plus efficace [45]. Une étude du tofacitinib en crème à 2 % 2 fois par jour pendant 24 semaines chez 10 adultes est décevante avec une repousse supérieure à 50 % chez un seul patient, une irritation du cuir chevelu 4 fois et une folliculite 1 fois [55]. Une étude pilote de 90 patients traités par le ruxolitinib en crème *versus* placebo pendant 24 semaines n'est pas encore publiée (NCT02553330) mais semble décevante et le développement du ruxolitinib en crème est arrêté pour l'instant.

Il n'y a pas d'étude de baricitinib topique dans la pelade.

Au total, l'inhibiteur de JAK le plus étudié actuellement dans la pelade est le tofacitinib. Les pelades en plaques répondent mieux que les pelades totales. Dans les pelades totales et universelles, le SALT 90 est atteint dans 20 à 43 % des cas en 6 mois et le SALT 50 dans 56 à 100 % des cas. Les pelades de moins de 10 ans sont celles qui répondent le mieux. Les complications majeures sont les infections, les troubles gastro-intestinaux et, à long terme, un possible risque carcinologique. Le bilan initial serait le même que pour un anti-TNF. Au cours du traitement, il faut surveiller, après 1 mois puis tous les 3 mois: NFS, transaminase et bilirubine, cholestérol, triglycérides et créatinine. Dans tous les cas, il va nous falloir attendre plus de données sur les doses, la tolérance et les voies

d'administration avant de pouvoir prescrire ces produits dans la pelade.

Interleukine 2 à faibles doses et pelade

Pas de nouveauté cette année, nous attendons les résultats de l'étude française multicentrique en double aveugle *versus* placebo pilotée par Thierry Passeron pour confirmer ou infirmer l'efficacité de l'interleukine 2 (IL2) à faibles doses. L'IL2 nécessite cependant des administrations en perfusions répétées 5 jours par semaine 1 semaine sur 3, et cela ne sera envisageable que si le protocole en cours permet des rémissions importantes et durables, ce qui n'est pas acquis.

Kératoses actiniques du cuir chevelu et du visage: traitement du champ de cancérisation

Le diagnostic de kératose actinique (KA) est clinique. Une biopsie n'est pas nécessaire. Elle n'est envisagée que s'il existe un doute diagnostique ou une suspicion d'évolution vers un carcinome spinocellulaire, c'est-à-dire devant:

- lésion épaisse de plus de 1 cm de diamètre;
- induration;
- inflammation;
- ulcération;
- saignement;
- extension rapide;
- douleur à la palpation;
- persistance ou récurrence après traitement local;
- zone à risque (lèvres, dos des mains, oreille).

Le suivi doit être annuel et, en plus de l'examen clinique, il doit enseigner les signes nécessitant une consultation plus rapide et rappeler qu'une photoprotection, d'au moins SPF-30 ou 50 sur UVA et UVB, est nécessaire tous les jours sur les zones exposées et recommandée par l'AAD.

Sur le visage, une étude ouverte randomisée a comparé la réaction inflammatoire induite localement par le 5-FU à 5 % ou le mébutate d'ingénol (MIG) à 150 mg/g [56]. 100 patients ont été traités sur une zone de 25 cm² soit par le MIG, 3 jours de suite, soit par le 5-FU, 2 fois par semaine pendant 4 semaines. Les réactions inflammatoires étaient identiques en intensité dans les 2 groupes, maximale à J4 et régressive à J15 avec le MI, et maximale à J29 et régressive à J36 avec le 5-FU. Cette étude est en faveur d'une meilleure tolérance du MIG avec une disparition des effets secondaires locaux en 15 jours. L'œdème des paupières était cependant plus important avec le MI.

L'utilisation d'un dermocorticoïde très fort, le propionate de clobétasol, 2 fois par jour pendant 4 jours après 3 jours de traitement par MIG pour kératose actinique du visage ou du cuir chevelu ne diminue pas l'efficacité (taux de succès de 88 % dans les 2 groupes avec majorité de KA grade I), mais n'améliore pas la tolérance et n'est pas recommandé [57]. Lorsqu'un deuxième traitement de 3 jours par MIG est nécessaire, la réaction inflammatoire induite est moins forte que lors du premier traitement [58].

Une étude de phase I-II s'intéresse à 2 concentrations d'une nouvelle forme de mébutate d'ingénol plus stable à la chaleur et utilisable sur de larges surfaces (tout un crâne chauve). Les 2 concentrations permettent une disparition de 80 % des kératoses à 8 semaines, ce qui devrait permettre de traiter plus efficacement les champs de cancérisation (poster 3087 AAD 2016, Washington).

Alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex

L'alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV) est la première étiologie d'alopécie cicatricielle chez la femme noire et sa prévalence est élevée, autour de 5 % chez les femmes afro-

américaines. L'ACCCV représente également 12 % des alopécies cicatricielles à Taiwan [59]. Histologiquement, cette alopécie est cicatricielle avec une dense fibrose périfolliculaire, un infiltrat lymphocytaire inconstant, des fragments de tiges pilaires nues dans 26 % des cas [60], parfois des fusions de follicules avec image en lunettes et une dégénérescence prématurée de la gaine épithéliale interne, évocatrice bien que non spécifique.

Le traitement reste peu codifié mais peut reposer sur des injections mensuelles de corticoïdes *in situ*, une corticothérapie locale forte ou très forte, du minoxidil topique et des shampooings anti-pelluculaires [61].

Lichen plan pilaire

Le lichen plan pilaire (LPP) est la première étiologie d'alopécie cicatricielle acquise, la prédominance féminine est nette et aucun produit n'a d'AMM pour le traitement du LPP. Il n'y a actuellement pas de traitement curatif ni même de traitement permettant une rémission prolongée.

Une revue systématique des différents traitements permet de les classer selon leur niveau de preuve d'efficacité [62] :

- niveau II pour méthotrexate 15 mg par jour avec une efficacité dans 87 % des cas ;
- niveau II pour l'hydroxychloroquine avec une efficacité dans 51 % des cas ;
- les autres traitements incluent corticothérapie locale forte ou très forte, injections *in situ*, corticothérapie générale de blocage, doxycycline, tétracycline, ciclosporine et mycophénolate mofétil. LPP et AFF peuvent s'associer à des pelades, vitiligo, problèmes thyroïdiens et lichen plan cutané ou lichen plan vulvaire, exceptionnellement à une hépatite C.

La naltrexone est un traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants. La posologie de naltrexone

recommandée chez l'adulte dans cette indication est de 50 mg par jour. Cette posologie peut entraîner des troubles de la vigilance. La naltrexone à petites doses a des propriétés anti-inflammatoires et a été proposée dans le traitement de la fibromyalgie, de la pelade [63] et d'autres maladies auto-immunes. Dans une petite série de 4 cas traités par 3 mg par jour, les patients ont vu une réduction de leur prurit et une réduction clinique de l'inflammation mais sans compte de cheveux ni mention de l'évolution à long terme [64].

La pioglitazone, agoniste de PPAR γ , est définitivement abandonnée.

Les immunomodulateurs biologiques font partie des traitements proposés dans le LPP mais ne sont pas encore validés. L'ustékinumab et l'adalimumab ne sont pas efficaces. Une étude récente retrouve une expression excessive de JAK1 et surtout de JAK3 dans le lichen tout comme dans le psoriasis, ce qui peut suggérer une efficacité des inhibiteurs de JAK3 [65].

Les signes histologiques du LPP et de l'AFF diffèrent peu. L'infiltrat inflammatoire péri-pilaire sévère est plus fréquent au cours du LPP (29,4 % LPP *versus* 4,6 % AFF) et la fibrose périfolliculaire concentrique également (85,3 % LPP *versus* 63,6 % AFF). En revanche, le pourcentage de cheveux télogènes est plus élevé au cours des AFF (50 % AFF *versus* 23,5 % LPP). Au total, au dire même des auteurs, ces différences sont trop faibles pour distinguer histologiquement ces 2 pathologies sans corrélation anatomoclinique [66].

Alopécie frontale fibrosante : quel traitement ?

Cette entité reste en progression et de plus en plus d'articles lui sont consacrés. Tous les continents sont concernés et une série de 18 cas londoniens chez des femmes originaires d'Asie du Sud-Est le confirme [67]. La qualité de vie est

I L'Année thérapeutique

altérée et 18 % et 6 % des patientes ont des scores d'anxiété ou de dépression élevés [68]. Le diagnostic est clinique et la biopsie n'est indiquée qu'en cas de doute diagnostique. La réalisation d'une biopsie avec IFD est inutile car peu spécifique et ne permettant pas d'affirmer ou de récuser le diagnostic [69]. Les cas familiaux font suspecter une étiologie génétique associée peut-être à une étiologie environnementale. Les crèmes solaires et les crèmes de soins incluant pour beaucoup des photoprotecteurs sont de plus en plus suspectées.

L'an dernier, une étude cas-contrôle anglaise avait mis en évidence une association avec l'utilisation régulière de produits solaires (48 % *versus* 24 % ; $p < 0,001$), de crèmes de jour ou de crèmes hydratantes (93 % *versus* 85 %). Cette année, Vincent Descamps a mis en évidence des nanoparticules de dioxyde de titane sur des cheveux avec gaines périfolliculaires extraits par arrachage en zone atteinte. Ces particules pourraient être responsables d'une réaction lichénienne et des études complémentaires sont en cours [70]. Cependant, l'alopecie frontale fibrosante (AFF) est une maladie générale qui atteint aussi les membres, les aisselles et le pubis et il faudrait donc imaginer que les particules de dioxyde de titane initient une réaction lichénoïde et sensibilisent ainsi l'organisme à un antigène folliculaire, ce qui expliquerait l'atteinte secondaire des poils des membres et surtout pubiens et axillaires peu exposés aux crèmes solaires [71].

Le finastéride est recommandé comme traitement de l'AFF, associé à une corticothérapie locale, dans de nombreux articles, mais sans preuve formelle de son efficacité [72]. Le finastéride pourrait stabiliser ou limiter l'extension chez certains patients mais le niveau de preuve est faible [73]. Le minoxidil à 2 % 2 fois par jour ou en mousse à 5 % une seule fois par jour peut être utile. Le minoxidil par son action anti-lysyl hydroxylase a des propriétés anti-fibrosantes ; il est encore plus efficace en cas d'AAG asso-

ciée. Des séances de laser excimer sur les zones actives réduisent l'érythème périlolaire et l'hyperkératose périlolaire.

Dans notre expérience, une forte corticothérapie locale est nécessaire en traitement d'attaque sous forme de propionate de clobétasol 2 fois par jour pendant 15 jours puis une seule fois par jour 15 jours de plus et ensuite à la demande selon l'inflammation locale. Pour les sourcils, acétate de triamcinolone dosé de 2,5 à 5 mg/mL en intralésionnel, corticothérapie locale forte, tacrolimus et bimatoprost topiques peuvent être essayés.

Les papules faciales sont secondaires à une rétention sébacée au niveau de follicules duvet du visage inflammatoires et atteints par le processus lichénien. L'isotrétinoïne *per os* peut les diminuer [74].

Folliculite décalvante : encore les antibiotiques en 1^{re} intention

Une étude rétrospective histologique de 26 cas de folliculite décalvante (FD) a mis en évidence une hyperkératose folliculaire (77 %), une atrophie de l'épithélium folliculaire (85 %), une atrophie des glandes sébacées (85 %), des plasmocytes dans l'infiltrat (92 %), une polytrichie seulement dans 54 % des cas et surtout 2 nouveaux signes histologiques : des microkystes folliculaires profonds (60 %) et une hyperplasie épidermique psoriasiforme (92 %) comme dans la maladie de Verneuil [75]. Des tiges pilaires isolées peuvent également être retrouvées dans 11 % des cas [76].

La physiopathologie de la FD fait intervenir l'immunité innée et une activation de l'inflammasome est mise en évidence au cours d'une belle étude bordelaise *versus* LPP et contrôles. En immunomarquage sur coupe histologique NALP1, NALP3 et IL-1b sont surexprimés et cela conduira peut-être à de nouvelles pistes thérapeutiques comme l'utilisation d'anti-IL1β [77].

La sémiologie trichoscopique est corrélée à l'histologie avec hyperkératose folliculaire (80 %), érythème périfolliculaire (93 %), taches blanches cicatricielles (60 %) et cheveux en touffes (95 %) [78].

Une première étude sur la qualité de vie montre une altération importante au cours de cette maladie [79]. Il n'y a pas de traitement standardisé de la FD et, d'après notre expérience et dans 2 revues rétrospectives (espagnole de 82 cas et canadienne de 23 cas), le traitement de 1^{re} intention repose sur une antibiothérapie *per os* : doxycycline, tétracycline, minocycline ou céphalexine. En 2^{de} intention, la ciprofloxacine, la clarithromycine, la dapsone ou l'association clindamycine et rifampicine sont possibles. Il faut parfois plusieurs années avant de pouvoir diminuer puis arrêter les antibiotiques et des rechutes sont fréquemment observées après l'arrêt des antibiotiques. Une corticothérapie locale par clobétasol en lotion ou acétonide de triamcinolone en intralésionnel est conseillée dans les lésions chroniques fibrosantes ou hyperkératosiques. L'ertolinib ou les anti-TNF, en favorisant une infection locale, peuvent déclencher une FD et une fausse teigne amiantacée [80, 81].

Une petite étude turque rétrospective faite par téléphone est en faveur d'une efficacité de l'isotrétinoïne *per os* avec une meilleure efficacité pour des doses de plus de 0,4 mg/kg de poids et des durées de plus de 3 mois [82]. Ces résultats sont surprenants et l'existence de repousse dans 84 % des cas et l'absence de biopsie pour le diagnostic peuvent faire penser que certains de ces cas sont des folliculites chroniques non cicatricielles pour lesquelles l'isotrétinoïne est un bon traitement.

La photothérapie dynamique (PTD) a été rapportée comme intéressante dans des formes limitées par son action anti-inflammatoire et antibactérienne (MAL-PDT : Metvix® 3 heures sous occlusion

et lumière rouge 630 nm, 37 J/cm², avec répétition de 4 sessions à 1 mois d'intervalle). Mais, cette année, une revue de la PDT dans ses indications dermatologiques rappelle que les résultats sont controversés et que, dans tous les cas, la PDT n'est ni un traitement constamment efficace ni un traitement curateur de la FD [83]. La PDT systémique avec du sodium de porfimer administré par voie intraveineuse permet de délivrer de plus hautes concentrations de photosensibilisateur dans le derme et le tissu sous-cutané avec moins de douleur. Une série de 4 traitements à M0, M4, M6 et M17 avec une irradiation UV de 110 à 140 J/cm² a permis une rémission complète prolongée 8 mois après la dernière séance [84].

L'avenir réside probablement dans la restauration d'un microbiote folliculaire et cutané physiologique, celui-ci évoluant au niveau cutané de façon dépendante de l'hôte.

Psoriasis du cuir chevelu et dermite séborrhéique

Les éruptions psoriasiques paradoxales aux anti-TNF sont peu fréquentes. Les lésions psoriasiformes atteignant le cuir chevelu sont inflammatoires et peuvent s'accompagner d'une alopecie avec des images histologiques associant des signes de psoriasis, un infiltrat comportant des éosinophiles et des plasmocytes, et une histologie proche de la pelade autour des follicules. Le traitement local peut être efficace mais si l'atteinte est sévère il faut envisager l'arrêt de l'anti-TNF [85].

Le traitement de 1^{re} intention du psoriasis du cuir chevelu repose toujours sur la corticothérapie locale. L'association calcipotriol-bétaméthasone dipropionate est plus efficace que chacun de ses composants pris séparément. En cas de psoriasis sévère et résistant ou plus étendu, le méthotrexate, l'acitrétine et la ciclosporine seront prescrits en 1^{re} intention.

En cas d'échec ou de contre-indication, l'aprélimast et les biologiques, notamment les plus récents (secukinumab, ixékizumab), seront indiqués [86].

Au cours de la dermite séborrhéique du cuir chevelu, certains probiotiques administrés *per os* pourraient remplacer ou compléter l'action des shampoings thérapeutiques par une action anti-inflammatoire et un rétablissement de la barrière cutanée [87].

BIBLIOGRAPHIE

- MICHEL L, REYGAGNE P, BENECH P *et al.* Study of gene expression alteration in male androgenetic alopecia: evidence of predominant molecular signalling pathways. *Br J Dermatol*, 2017;177:1322-1336.
- JEONG KH, JUNG JH, KIM JE *et al.* Prostaglandin D2-Mediated DP2 and AKT Signal Regulate the Activation of Androgen Receptors in Human Dermal Papilla Cells. *Int J Mol Sci*, 2018;19. pii: E556. doi: 10.3390/ijms19020556.
- MANTEL A, McDONALD JT, GOLDSBOROUGH K *et al.* Prostaglandin D2 Uses Components of ROS Signaling to Enhance Testosterone Production in Keratinocytes. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2017;18:S81-S84.
- EL-ASHMAWY AA, EL-MAADAWY IH, EL-MAGHRABY GM. Efficacy of topical latanoprost versus minoxidil and betamethasone valerate on the treatment of alopecia areata. *J Dermatolog Treat*, 2018;29:55-64.
- BARRÓN-HERNÁNDEZ YL, TOSTI A. Bimatoprost for the treatment of eyelash, eyebrow and scalp alopecia. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017;26:515-522.
- GUPTA AK, CARVIEL J, ABRAMOVITS W. Treating Alopecia Areata: Current Practices Versus New Directions. *Am J Clin Dermatol*, 2017;18:67-75.
- KAPOOR R, SHOME D. Intradermal injections of a hair growth factor formulation for enhancement of human hair regrowth - safety and efficacy evaluation in a first-in-man pilot clinical study. *J Cosmet Laser Ther*, 2018;1-11.
- MCDONALD KA, SHELLEY AJ, COLANTONIO S *et al.* Hair pull test: Evidenced-base update and revision of guidelines. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:472-477.
- KOVACEVIC M, GOREN A, SHAPIRO J *et al.* Prevalence of hair shedding among women. *Dermatol Ther*, 2017;30. doi: 10.1111/dth.12415. Epub 2016 Oct 6.
- BILGIÇ TEMEL A, GÜLKESEN KH, DICLE Ö. Automated digital image analysis (TrichoScan) in male patients with androgenetic alopecia; comparison with manual marking of hairs on trichoscopic images. *Skin Res Technol*, 2018 Jan 23. doi: 10.1111/srt.12449. [Epub ahead of print].
- HAGBERG KW, DIVAN HA, NICKEL JC *et al.* Risk of Incident Antidepressant-Treated Depression Associated with Use of 5- α -Reductase Inhibitors Compared with Use of α -Blockers in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Population-Based Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *Pharmacotherapy*, 2017;37:517-27.
- CAUCI S, CHIRIACÒ G, CECCHIN E *et al.* Androgen Receptor (AR) Gene (CAG)n and (GGN)n Length Polymorphisms and Symptoms in Young Males With Long-Lasting Adverse Effects After Finasteride Use Against Androgenic Alopecia. *Sex Med*, 2017;5:e61-e71.
- MOTOFEI IG, ROWLAND DL, MANEA M *et al.* Safety Profile of Finasteride: Distribution of Adverse Effects According to Structural and Informational Dichotomies of the Mind/Brain. *Clin Drug Investig*, 2017;37:511-517.
- MOTOFEI IG, ROWLAND DL, GEORGESCU SR *et al.* Post-Finasteride Adverse Effects in Male Androgenic Alopecia: A Case Report of Vitiligo. *Skin Pharmacol Physiol*, 2017;30:42-45.
- HAGBERG KW, DIVAN HA, FANG SC *et al.* Risk of gynecomastia and breast cancer associated with the use of 5-alpha reductase inhibitors for benign prostatic hyperplasia. *Clin Epidemiol*, 2017;9:83-91.
- SHANSHANWAL SJ, DHURAT RS. Superiority of dutasteride over finasteride in hair regrowth and reversal of miniaturization in men with androgenetic alopecia: A randomized controlled open-label, evaluator-blinded study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2017;83:47-54.
- CHUNG HC, LEE S, LEE WS. Long-term efficacy and safety of the dual 5-alpha reductase blocker dutasteride on male androgenetic alopecia patients. *J Dermatol*, 2017;44:1408-1409.
- ARIF T, DORJAY K, ADIL M *et al.* Dutasteride in androgenetic alopecia: An update. *Curr Clin Pharmacol*, 2017;12:31-35.
- WON YY, LEW BL, SIM WY. Clinical efficacy of oral administration of finasteride at a dose of 2.5 mg/day in women with female pattern hair loss. *Dermatol Ther*, 2018. doi: 10.1111/dth.12588. [Epub ahead of print].

L'Année thérapeutique

20. VAÑÓ-GALVÁN S, CAMACHO F. New Treatments for Hair Loss. *Actas Dermosifiliogr*, 2017;108:221-228.
21. KHAN MZU, KHAN SA, UBAID M *et al.* Finasteride topical delivery systems for androgenetic alopecia. *Curr Drug Deliv*, 2018 Jan 23. doi: 10.2174/1567201815666180124112905. [Epub ahead of print].
22. TAKEUCHI I, HIDA Y, MAKINO K. Minoxidil-encapsulated poly(L-lactide-co-glycolide) nanoparticles with hair follicle delivery properties prepared using W/O/W solvent evaporation and sonication. *Biomed Mater Eng*, 2018;29:217-228.
23. SERRANO-CASTAÑEDA P, ESCOBAR-CHAVEZ JJ, RODRIGUEZ-CRUZ IM *et al.* Microneedles as Enhancer of Drug Absorption Through the Skin and Applications in Medicine and Cosmetology. *J Pharm Pharm Sci*, 2018;21:73-93.
24. GIORDANO S, ROMEO M, LANKINEN P. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: Does it work? Evidence from meta analysis. *J Cosmet Dermatol*, 2017;16:374-381.
25. GIORDANO S, ROMEO M, DI SUMMA P *et al.* A Meta-analysis On Evidence Of Platelet-rich Plasma for Androgenetic Alopecia. *Int J Trichology*, 2018;10: 1-10.
26. CERVANTES J, PERPER M, WONG LL *et al.* Effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Androgenetic Alopecia: A Review of the Literature. *Skin Appendage Disord*, 2018;4:1-11.
27. AYATOLLAHI A, HOSSEINI H, GHOLAMI J *et al.* Platelet rich plasma for treatment of non-scarring hair loss: systematic review of literature. *J Dermatolog Treat*, 2017;1-8. doi: 10.1080/09546634.2017.1303571. [Epub ahead of print].
28. GUPTA AK, FOLEY KA. A Critical Assessment of the Evidence for Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Hair Loss. *Dermatol Surg*, 2017;43: 188-197.
29. FRIEDMAN S, SCHNOOR P. Novel Approach to Treating Androgenetic Alopecia in Females With Photobiomodulation (Low-Level Laser Therapy). *Dermatol Surg*, 2017. doi: 10.1097/DSS.0000000000001114. [Epub ahead of print]
30. SINGH S, NEEMA S, VASUDEVAN B. A Pilot Study to Evaluate Effectiveness of Botulinum Toxin in Treatment of Androgenetic Alopecia in Males. *J Cutan Aesthet Surg*, 2017;10:163-167.
31. SEOL JE, KIM DH, PARK SH *et al.* Three Cases of Radiation-induced Temporary Alopecia with Hair Microscopic Examination: "Coudability Hair" Might Not be Specific for Alopecia Areata. *Int J Trichology*, 2018;10:40-43.
32. BALTAZARD T, DHAILLE F, CHABY G *et al.* Value of dermoscopy for the diagnosis of monilethrix. *Dermatol Online J*, 2017;23. pii: 13030/qt9hf1p3xm.
33. KINOSHITA-ISE M, FUKUYAMA M, OHYAMA M. Color-transition sign: A useful trichoscopic finding for differentiating alopecia areata incognita from telogen effluvium. *J Dermatol*, 2018. doi: 10.1111/1346-8138.14274. [Epub ahead of print].
34. LIMA CDS, LEMES LR, MELO DF. Yellow dots in trichoscopy: relevance, clinical significance and peculiarities. *An Bras Dermatol*, 2017;92:724-726.
35. BOUREZANE Y, BOUREZANE Y. Analysis of trichoscopic signs observed in 24 patients presenting tinea capitis: Hypotheses based on physiopathology and proposed new classification. *Ann Dermatol Venereol*, 2017;144:490-496.
36. ASSOULY P. Of corkscrews and barcodes. *Ann Dermatol Venereol*, 2017;144: 488-489.
37. DOYTCHEVA K, TAN T, GUITART J *et al.* Naked Hair Shafts as a Marker of Cicatricial Alopecia. *Am J Dermatopathol*, 2017 Dec 28. doi: 10.1097/DAD.0000000000001075. [Epub ahead of print].
38. PALO S, BILIGI DS. Utility of horizontal and vertical sections of scalp biopsies in various forms of primary alopecias. *J Lab Physicians*, 2018;10:95-100.
39. MITCHELL K, LEVITT J. Alopecia areata after dupilumab for atopic dermatitis. *JAAD Case Rep*, 2018;4:143-144.
40. SHEN J, CHANG J, MENDENHALL M *et al.* Diverse cutaneous adverse eruptions caused by anti-programmed cell death-1 (PD-1) and anti-programmed cell death ligand-1 (PD-L1) immunotherapies: clinical features and management. *Ther Adv Med Oncol*, 2018;10:1758834017751634.
41. LIU LY, KING BA, CRAIGLOW BG. Alopecia areata is associated with impaired health-related quality of life: a survey of affected adults and children, and their families. *J Am Acad Dermatol*, 2018 Feb 6. pii: S0190-9622(18)30183-X. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.048. [Epub ahead of print].
42. ZERBINATI N, ESPOSITO C, D'ESTE E *et al.* Topical Immunotherapy of Alopecia Areata: A Large Retrospective Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2018;8:101-110.
43. SHREBERK-HASSIDIM R, RAMOT Y, ZLOTOGORSKI A. Janus kinase inhibitors in dermatology: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:745-753.e19.
44. DAMSKY W, KING BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:736-744.
45. IORIZZO M, TOSTI A. Emerging drugs for alopecia areata: JAK inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2018;26:1-5.
46. LIU LY, KING BA. Tofacitinib for the Treatment of Severe Alopecia Areata in Adults and Adolescents. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2018 Jan;19(1):S18-S20.
47. PATEL NU, OUSSEDIK E, GRAMMENOS A *et al.* A Case Report Highlighting the Effective Treatment of Alopecia Universalis With Tofacitinib in an Adolescent and Adult Patient. *J Cutan Med Surg*, 2018 Feb 1:1203475418760512. doi: 10.1177/1203475418760512. [Epub ahead of print].
48. SALMAN A, SARAC G, ERGUN T. Alopecia universalis unresponsive to treatment with tofacitinib: report of a case with a brief review of the literature. *Dermatol Online J*, 2017;23.
49. JABBARI A, SANSARICQ F, CERISE J *et al.* An Open-Label Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Tofacitinib in Moderate to Severe Patch Type Alopecia Areata, Totalis and Universalis. *J Invest Dermatol*, 2018 Feb 13. pii: S0022-202X(18)30117-9. doi: 10.1016/j.jid.2018.01.032. [Epub ahead of print].
50. LIU LY, CRAIGLOW BG, DAI FENG, KING BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: a study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:22-8.
51. RUNCIE H, KRAVVAS G. Reply to: "Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants". *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:e41.
52. PARK HS, KIM MW, LEE JS *et al.* Oral tofacitinib monotherapy in Korean patients with refractory moderate-to-severe alopecia areata: A case series. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:978-980.
53. CRAIGLOW BG, LIU LY, KING BA. Tofacitinib for the treatment alopecia areata and variants in adolescent. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76 :29-32.
54. VANDIVER A, GIRARDI N, ALHARIRI J *et al.* Two cases of alopecia areata treated with ruxolitinib: a discussion of ideal dosing and laboratory monitoring. *Int J Dermatol*, 2017 Mar 21. doi: 10.1111/ijd.13598. [Epub ahead of print].
55. LIU LY, CRAIGLOW BG, KING BA. Tofacitinib 2% ointment, a topical Janus kinase inhibitor, for the treatment of alopecia areata: A pilot study of 10 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:403-404.
56. SAMORANO LP, TOREZAN LA, SANCHES JA. Evaluation of the tolerability and safety of a 0,015% ingenol mebutate gel compared to 5% 5-fluorouracil cream for

- the treatment of facial actinic keratosis: a prospective randomized trial. *JEADV*, 2015. Poster EADV 2015. Doi: 10.1111/jdv.13063.
57. ERLÉNDSOON AM, KARMISHOLT KE, HAAK CS *et al*. Topical clobetasol propionate has no influence on inflammation or efficacy after ingenol mebutate treatment of grade I-III actinic keratoses. Poster. Annual AAD Congress. March 20-24, 2015. San Francisco, USA.
 58. GARBE K, BASSET-SEGUN N, POULIN Y *et al*. Safety of follow-up field application of ingenol mebutate 0,015% gel for actinic keratoses on face and scalp. Poster 604. 73rd Annual AAD Congress. March 20-24, 2015. San Francisco, USA.
 59. SU HJ, CHENG AY, LIU CH *et al*. Primary scarring alopecia: A retrospective study of 89 patients in Taiwan. *J Dermatol*, 2018 Jan 16. doi: 10.1111/1346-8138.14217. [Epub ahead of print].
 60. DOYTCHIEVA K, TAN T, GUITART J *et al*. Naked Hair Shafts as a Marker of Cicatricial Alopecia. *Am J Dermatopathol*, 2017 Dec 28. doi: 10.1097/DAD.0000000000001075. [Epub ahead of print].
 61. EGINLI A, DOTHARD E, BAGAYOKO CW *et al*. A Retrospective Review of Treatment Results for Patients With Central Centrifugal Cicatricial Alopecia. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:317-320.
 62. ERRICCHETTI E, FIGINI M, CROATTO M *et al*. Therapeutic management of classic lichen planopilaris: a systematic review. *Kant V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, Trakatelli M, Tosti A, Del Marmol V, Piraccini BM, Nast A, Blume-Peytavi U*. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:11-22.
 63. ATANASKOVA MESINKOVSKA N. Emerging Unconventional Therapies for Alopecia Areata. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2018;19:S32-S33.
 64. STRAZZULLA LC, AVILA L, LO SICCO K *et al*. Novel Treatment Using Low-Dose Naltrexone for Lichen Planopilaris. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:1140-1142.
 65. IORIZZO M, TOSTI A. Emerging drugs for alopecia areata: JAK inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2018;26:1-5.
 66. GÁLVEZ-CANSECO A, SPERLING L. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia cannot be differentiated by histopathology. *J Cutan Pathol*, 2018. doi: 10.1111/cup.13112. [Epub ahead of print].
 67. PETROF G, CUELL A, RAJKOMAR VV *et al*. Retrospective review of 18 British South Asian women with frontal fibrosing alopecia. *Int J Dermatol*, 2018. doi: 10.1111/ijd.13929. [Epub ahead of print].
 68. SACEDA-CORRALO D, PINDADO-ORTEGA C, MORENO-ARRONES ÓM *et al*. Health-Related Quality of Life in Patients With Frontal Fibrosing Alopecia. *JAMA Dermatol*, 2018. doi: 10.1001/jama-dermatol.2017.6330. [Epub ahead of print].
 69. DONATI A, GUPTA AK, JACOB C *et al*. The Use of Direct Immunofluorescence in Frontal Fibrosing Alopecia. *Skin Appendage Disord*, 2017;3:125-128.
 70. GARY C, BRUNET-POSSENTI F, MARINHO E *et al*. Alopecie frontale fibrosante post-ménopausique: une réaction lichéniforme aux nanoparticules de dioxyde de titane présente dans les follicules pileux? *Ann Dermatol Vénérol*, 2017;144:S206.
 71. FONDA-PASCUAL P, SACEDA-CORRALO D, MORENO-ARRONES OM *et al*. Frontal fibrosing alopecia and environment: may tobacco be protective? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:e98-e99.
 72. ELLOUDI S, GALLOUJ S, MEZIANE M *et al*. Frontal fibrosing alopecia: a prospective study of 20 cases. *Ann Dermatol Venereol*, 2017;144:409-414.
 73. MURAD A, BERGFELD W. 5 alpha-reductase inhibitor treatment for frontal fibrosing alopecia: An evidence-based treatment update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018. doi: 10.1111/jdv.14930. [Epub ahead of print].
 74. FLORES-TERRY MÁ, GARCÍA-ARPA M, FRANCO-MUÑOZ M *et al*. Facial Papules in Frontal Fibrosing Alopecia: Good Response to Isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr*, 2018. pii: S0001-7310(17)30668-3. doi: 10.1016/j.ad.2017.08.018. [Epub ahead of print].
 75. MATARD B, CAVELIER-BALLOY B, REYGAGNE P. Epidermal psoriasiform hyperplasia, an unrecognized sign of folliculitis decalvans: A histological study of 26 patients. *J Cutan Pathol*, 2017;44: 352-357.
 76. DOYTCHIEVA K, TAN T, GUITART J *et al*. Naked Hair Shafts as a Marker of Cicatricial Alopecia. *Am J Dermatopathol*. 2017 Dec 28. doi: 10.1097/DAD.0000000000001075. [Epub ahead of print].
 77. EYRAUD A, MILPIED B, THIOLAT D *et al*. Inflammation Activation Characterizes Lesional Skin of Folliculitis Decalvans. *Acta Derm Venereol*, 2018. doi: 10.2340/00015555-2924. [Epub ahead of print].
 78. FERNÁNDEZ-CREHUET P, VAÑO-GALVÁN S, MOLINA-RUIZ AM *et al*. Trichoscopic Features of Folliculitis Decalvans: Results in 58 Patients. *Int J Trichology*, 2017;9:140-141.
 79. PINDADO-ORTEGA C, SACEDA-CORRALO D, MIGUEL-GÓMEZ L *et al*. Impact of Folliculitis Decalvans on Quality of Life and Subjective Perception of Disease. *Skin Appendage Disord*, 2018;4:34-36.
 80. SAHUQUILLO-TORRALBA A, ESCUTIA-MUÑOZ B, RODRÍGUEZ-SERNA M *et al*. Folliculitis Decalvans Caused by Bacterial Superinfection Secondary to Erlotinib. *Actas Dermosifiliogr*, 2017 Aug 11. pii: S0001-7310(17)30384-8. doi: 10.1016/j.ad.2017.02.032. [Epub ahead of print].
 81. ZAMPERETTI M, ZELGER B, HÖPFL R. [Pityriasis amiantacea and folliculitis decalvans : An unusual manifestation associated with antitumor necrosis factor- α therapy]. *Hautarzt*, 2017;68: 1007-1010.
 82. AKSOY B, HAPA A, MUTLU E. Isotretinoin treatment for folliculitis decalvans: a retrospective case-series study. *Int J Dermatol*, 2018;57:250-253.
 83. MEGNA M, FABBRICINI G, MARASCA C *et al*. Photodynamic Therapy and Skin Appendage Disorders: A Review. *Skin Appendage Disord*, 2017;2:166-176.
 84. COLLIER NJ, ALLAN D, DIAZ PESANTES F *et al*. Systemic photodynamic therapy in folliculitis decalvans. *Clin Exp Dermatol*, 2018;43:46-49.
 85. MELÉ-NINOT G, EXPÓSITO-SERRANO V, QUINTANA CODINA M *et al*. Adalimumab-related alopecia in a patient affected by psoriasis. *Dermatol Online J*, 2017;23.
 86. WANG TS, TSAI TF. Managing Scalp Psoriasis: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*, 2017;18:17-43.
 87. REYGAGNE P, BASTIEN P, COUAVOUX MP *et al*. The positive benefit of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 ST11 in healthy volunteers with moderate to severe dandruff. *Benef Microbes*, 2017;8:671-680.

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

NOUVEAU TRAITEMENT



EPIDUO®

0,3% / 2,5%, gel

adapalène / peroxyde de benzoyle

1

CONCENTRATION UNIQUE

Adapalène 0,3% / peroxyde de benzoyle 2,5%

TRIPLE ACTION

Anti-inflammatoire, anti-bactérienne, anti-rétentionnelle

EFFICACITÉ RAPIDE

Les premiers signes d'amélioration clinique apparaissent habituellement après 1 à 4 semaines de traitement

APPLICATION PAR JOUR

En fine couche du bout des doigts sur une peau nettoyée et sèche



EPIDUO 0,3%/2,5% gel est indiqué dans le traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons et de nombreuses papules et pustules.

Lorsque l'ensemble du visage est atteint par de nombreuses papulopustules, un bénéfice clinique plus élevé a été observé chez les patients traités avec EPIDUO 0,3% / 2,5%, gel par rapport au traitement de référence (EPIDUO 0,1% / 2,5% gel). Le prescripteur peut choisir entre les deux dosages en fonction de l'atteinte et de la gravité clinique du patient. Un dosage plus faible d'EPIDUO est disponible (EPIDUO 0,1% / 2,5% gel) et ce dosage doit être envisagé chez les patients atteints d'acné vulgaire modérée.

L'utilisation d'EPIDUO 0,3%/2,5% n'est pas recommandée chez les patients atteints d'acné nodulaire sévère ou d'acné nodulo-kystique en raison du risque de réponse thérapeutique insuffisante.⁽¹⁾

La combinaison peroxyde de benzoyle + rétinoïde local est recommandée pour le traitement des acnés légères (grade 2), moyennes (grade 3) associée ou non à une cycline per os, et sévères (grade 4) en association avec une cycline per os.⁽²⁾

(1) Résumé des caractéristiques du produit. (2) Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné : "Traitement de l'acné par voie locale et générale" élaborées par la SFD et labélisées par la HAS le 10 juin 2015

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans l'acné ?



F. BALLANGER-DESOLNEUX
Cabinet de Dermatologie, TALENCE.

L'acné est une pathologie multifactorielle qui constitue le premier motif de consultation en dermatologie libérale. En France, 6 millions de personnes souffrent d'acné, ce qui occasionne 5,4 millions de prescriptions médicales. Une meilleure compréhension récente de l'importance de l'inflammation et de l'immunité innée dans l'acné a des implications dans la prise en charge thérapeutique.

Nouveautés en épidémiologie

La prévalence de l'acné chez les adolescents varie de 40 à 90 % en fonction des études, de leur méthodologie et de la définition choisie. Cette année, l'étude de Wolkenstein *et al.* avait pour but de déterminer la prévalence de l'acné chez des jeunes de 15 à 24 ans, de différents pays européens, et d'évaluer les facteurs liés à l'acné, particulièrement l'impact du mode de vie. 10 521 patients étaient inclus. La prévalence de l'acné était de 57,8 %. Elle était plus importante dans la tranche d'âge 15-17 ans puis dimi-

nuait après. Il existait des variations géographiques : plus grande probabilité d'avoir de l'acné en République tchèque et moindre probabilité en Belgique et en Pologne.

Plusieurs facteurs étaient associés indépendamment de l'acné : antécédents familiaux d'acné chez au moins un parent, consommation importante de chocolat. Le lien acné/chocolat est toujours débattu. Selon cette étude, la consommation quotidienne de chocolat contenant des combinaisons d'ingrédients avec sucre et lait pourrait être associée à l'acné.

De manière surprenante, l'âge plus élevé et le tabagisme étaient associés à un moindre risque d'avoir de l'acné. Cependant, cette étude a des biais : il s'agit d'un diagnostic d'acné fait par le patient lui-même et non par un clinicien, et ce n'est pas une étude randomisée [1].

Nouveautés en physiopathologie

L'acné est une pathologie inflammatoire chronique de l'appareil pilosébacé et sa physiopathologie, de mieux en mieux comprise, comprend l'altération de la kératinisation folliculaire, l'hypersécrétion sébacée et la prolifération de *Propionibacterium acnes*. Certains facteurs apparaissant au cours de la puberté tels que la dysséborrhée (altération du profil lipidique), le stress, l'irritation, l'utilisation de produits cosmétiques et certains facteurs nutritionnels provoquent une inflammation et la formation de différents types de lésions acnéiques. Parallèlement, le déséquilibre du microbiome et l'altération de la barrière cutanée favorisent la prolifé-

ration de *P. acnes*. De plus, les kératinocytes stimulent la sécrétion de plusieurs cytokines entraînant une hyperkératinisation de l'appareil pilosébacé [2].

1. Rôle de *P. acnes*

P. acnes est un des acteurs du microbiome cutané et a un rôle reconnu dans la pathogénie de l'acné. Il existe 6 phylotypes de *P. acnes* : IA1, IA2, IB, IC, II et III. Le travail de Dagnelie *et al.* a comparé les sous-groupes de *P. acnes* sur le visage et le dos de patients acnéiques sévères et de sujets sains. Chez 71,4 % des patients acnéiques sévères, les phylotypes de *P. acnes* étaient identiques sur le visage et le dos, alors que ce n'était le cas que chez 45,5 % des sujets sains. Les sujets sains étaient porteurs des phylotypes IA1 (39,1 %) et II (43,4 %), tandis que dans le groupe acné il existait une nette prédominance de IA1 (84,4 %), surtout sur le dos (95,6 %). Les auteurs concluent donc que la sévérité de l'acné du dos serait liée à une perte de diversité des phylotypes de *P. acnes* avec une prédominance de IA1. Ce déséquilibre des sous-groupes de *P. acnes* pourrait être un facteur inducteur d'activation de *P. acnes*, générateur d'inflammation cutanée [3].

Cependant, une étude pilote observationnelle non randomisée menée par l'équipe de B. Dréno étudiait les phylotypes de *P. acnes* chez des patients présentant une acné modérée (29 patients) et d'autres présentant une acné sévère (34 patients). Aucune différence significative n'était observée concernant la distribution des phylotypes entre les 2 groupes. Le type IA1 était retrouvé de façon prédominante : 55,2 % dans le groupe acné modérée et 67,6 % dans le groupe acné sévère mais sans différence significative entre les 2 groupes. Les auteurs soulèvent

I L'Année thérapeutique

l'hypothèse de l'importance du niveau d'activation de l'immunité innée pour expliquer la sévérité de l'acné. Mais il s'agit d'une étude sur un faible effectif qu'il serait nécessaire de confirmer [4].

À côté de l'immunité innée, l'immunité cellulaire adaptative joue également un rôle dans l'inflammation de l'acné. Des données récentes montrent que *P. acnes* stimule la production d'IL17 par les lymphocytes T et que, dans les lésions d'acné, les cytokines effectrices Th1 et Th17 sont surexprimées. L'acné serait donc une pathologie TH17 médiée [5].

2. Rôle du sébum

La production de sébum est induite par l'activation de différents récepteurs présents à la surface de la glande sébacée. En plus des récepteurs déjà bien connus – tels que les récepteurs à l'histamine, le récepteur à la dihydrotestostérone (DHT) et les récepteurs aux neuromédiateurs substance P et CRH activés par le stress – des études récentes ont identifié 3 nouveaux récepteurs exprimés par les sébocytes et jouant un rôle dans le contrôle de la production de sébum : le récepteur à l'IGF-1, les récepteurs aux PPAR α , β et γ et le récepteur à la leptine.

La leptine est une hormone sécrétée par les adipocytes, capable d'induire la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL6 et l'IL8 et capable de modifier le profil lipidique dans les sébocytes. Ce nouvel acteur suggère un lien entre acné et régime alimentaire [2].

Chez les patients acnéiques, on observe classiquement une peau grasse avec augmentation de la sécrétion de sébum mais ce n'est pas toujours le cas. Les dernières études montrent qu'il existe des anomalies qualitatives du sébum : augmentation de la sécrétion de squalène et d'acides gras libres. De plus, l'augmentation du flux de sébum dilue la concentration d'acide linoléique, entraînant un déficit relatif et favorisant la comédogénèse. Enfin, certaines fractions pro-

inflammatoires du sébum influencent la prolifération et la différenciation des kératinocytes, et contribuent à l'hyperkératinisation folliculaire [6].

Ainsi, réguler la sécrétion de sébum et sa composition constitue un des axes thérapeutiques dans l'acné.

Enfin, l'étude de Matti *et al.*, par immunofluorescence sur les biopsies de peau acnéique et de peau saine, montre que les sébocytes humains participent aux processus inflammatoires dans la peau en recrutant des PNN, monocytes et lymphocytes, et en induisant une différenciation de lymphocytes T natifs vers des LT Th17 *via* la sécrétion de cytokines IL6, TGF α et IL1 β [7].

3. Rôle du microbiome et de la barrière cutanée

Le terme de microbiome (ou microbiote) désigne l'ensemble des microorganismes présents dans un tissu, qu'ils soient commensaux et symbiotiques, pathogènes facultatifs ou obligatoires : bactéries, virus, parasites et espèces fongiques. Le microbiome est en équilibre permanent avec l'immunité innée qui constitue une première ligne de défense rapide mais peu spécifique. Le microbiome cutané est influencé par des facteurs externes (irritation mécanique, cosmétiques comédogènes, détergents, médicaments, diététique) ou internes (facteurs génétiques et hormonaux).

Dans un microbiome cutané en équilibre, *Staphylococcus epidermidis* limite la réponse inflammatoire cutanée à différentes souches de *P. acnes*. Par ailleurs, *P. acnes* lui-même limite la prolifération de *Staphylococcus epidermidis* et *S. pyogenes* en maintenant un pH acide.

Toute modification du microbiome engendre une altération de la barrière cutanée. Cet effet est appelé dysbiose et entraîne l'activation de l'immunité conduisant à l'inflammation. Dans l'acné, la dysbiose est associée à une

dyséborrhée et à une modification du profil des phylotypes de *P. acnes*.

Par ailleurs, il a été observé dans la peau acnéique une augmentation de la filaggrine et une augmentation de la perte insensible en eau, témoin d'une modification de la perméabilité cutanée avec xérose, érythème et desquamation même sans traitement anti-acnéique [8].

Il existe ainsi une relation entre intégrité de la barrière cutanée, microbiome épidermique et glande sébacée. Un des piliers du traitement de l'acné est donc de restaurer l'équilibre du microbiome pour reconstituer la barrière cutanée.

4. Rôle de la pollution, de la nutrition

La pollution est définie comme un mélange hétérogène d'agents chimiques et de gaz d'origine naturelle et induits par l'action humaine. Les agents polluants exercent leurs effets par l'induction d'un stress oxydatif qui génère des ROS (*Reactive oxygen species*) et une inflammation. Une fois dans la peau, les ROS induisent une peroxydation lipidique en cascade, qui stimule la libération de médiateurs de l'inflammation par les kératinocytes et les mélanocytes pouvant provoquer l'aggravation d'une acné.

L'exposition aux UV entraîne une altération supplémentaire de la barrière cutanée.

Cela soulève l'intérêt d'utiliser des mesures de protection appropriées : nettoyage, hydratation cutanée afin de restaurer la fonction barrière cutanée, de reconstituer le microbiome cutané et de prévenir la colonisation bactérienne excessive [9].

■ Nouveautés en clinique

1. Acné de la femme adulte

Il peut s'agir soit d'une acné persistante correspondant à la poursuite ou à la

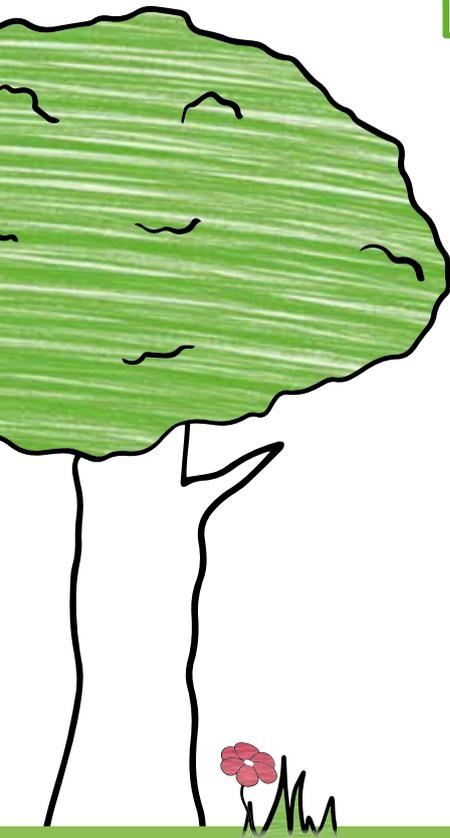
Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne ⁽¹⁾

Le gluconate de zinc peut être prescrit dans une acné inflammatoire très légère à moyenne en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux ⁽²⁾

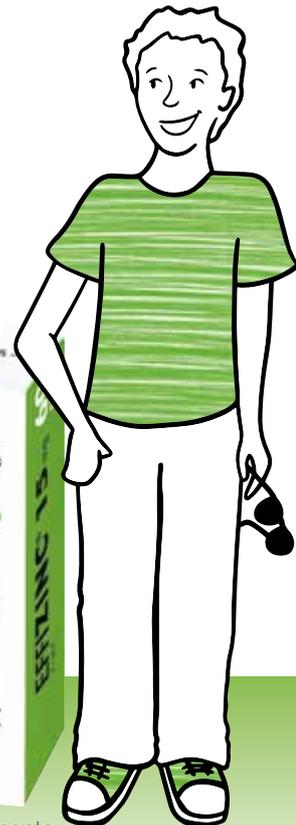
EFFIZINC®

GLUCONATE DE ZINC - 15 MG DE ZINC PAR GÉLULE

ADOPTÉZ LA ZINC ATTITUDE



SANS
EXCIPIENT À
EFFET NOTOIRE ⁽¹⁾



Consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

(1) RCP Effizinc®

(2) Recommandations de bonnes pratiques.

Traitement de l'acné par voie locale et générale. SFD 2015

EXPANSCIENCE®
LABORATOIRES

Innovier pour préserver votre capital santé

I L'Année thérapeutique



Fig. 1 : Acné de la femme adulte.

rechute d'une acné présente à l'adolescence (80 % des cas), soit d'une acné tardive apparaissant à l'âge adulte (20 % des cas). Cliniquement, cette acné de la femme adulte diffère de l'acné de l'adolescent. Il s'agit d'une acné du bas du visage, le plus souvent à prédominance inflammatoire (**fig. 1**), particulièrement sensible aux changements hormonaux durant le cycle menstruel.

Cette année, une nouvelle échelle d'évaluation a été proposée : AFAST [10]. Elle prend en compte les localisations spécifiques de l'acné de la femme adulte en couplant 2 scores : le score de gravité GEA et le score d'évaluation de la zone mandibulaire. Cela a un intérêt pour les études et pour la prise en charge.

2. Acné fulminans

L'acné *fulminans* est une forme rare d'acné caractérisée par une aggravation aiguë et des signes systémiques. L'étiologie est inconnue et la prise en charge varie en fonction des équipes. De nouvelles recommandations ont été publiées cette année [11]. Il est recommandé d'arrêter l'isotrétinoïne et de mettre en route une corticothérapie à la dose de 0,5-1 mg/kg pendant 2 à 4 semaines jusqu'à disparition des lésions nécrotiques et des croûtes. La réintroduction de l'isotrétinoïne est proposée à 0,1 mg/kg avec augmentation très progressive des doses.

Parallèlement, Massa *et al.* rapportent 26 cas d'acné *fulminans* [12]. Les résultats confirment qu'il s'agit le plus souvent d'hommes (77 %), d'âge moyen



Fig. 2 : Acné *fulminans*, atteinte du dos.

19 ans, dont l'acné évolue depuis 3,2 ans environ. Cliniquement, le tableau est stéréotypé : fièvre, douleurs articulaires et musculaires, lésions d'acné nécrotiques (**fig. 2**) et syndrome inflammatoire biologique. Dans cette étude, tous les patients étaient traités par la combinaison isotrétinoïne 0,5 mg/kg en 2 prises matin et soir et prednisolone 30 mg par jour, en 3 prises. À 1 mois, on observait 65,4 % d'amélioration > 50 %. Selon les auteurs, la séparation des prises d'isotrétinoïne matin et soir et celle des corticoïdes en 10 mg x 3 par jour permettaient de mieux contrôler les effets secondaires de l'isotrétinoïne qui était donc poursuivie.

Cela fait donc discuter la possibilité de poursuite de l'isotrétinoïne lors d'une aggravation de l'acné sous isotrétinoïne et d'apparition d'acné *fulminans*.

3. Acné de la femme enceinte.

Le lien entre acné et grossesse n'est pas bien compris. La majorité des femmes qui présentent de l'acné au cours d'une grossesse en avaient auparavant mais l'évolution est variable. Certaines femmes peuvent constater une amélioration de leur acné ou l'absence de modifications pendant la grossesse. Des risques d'aggravation de l'acné sont possibles.

Awan *et al.* rapportent cette année le cas d'une jeune femme de 30 ans, enceinte, développant une acné *conglobata* dès 14 SA (semaines d'aménorrhée). Compte tenu des conséquences psychologiques d'une acné sévère au cours d'une grossesse, des traitements *per os* peuvent se

discuter en évaluant toujours la balance bénéfique/risque. Les auteurs proposent en 1^{re} intention les pénicillines, en 2^e intention les macrolides et en 3^e intention le métronidazole.

Dans le cas précis de cette patiente, les auteurs ont prescrit l'association de traitements topiques, métronidazole 250 mg x 2/jour et petites doses de corticoïdes. Une cure d'isotrétinoïne était proposée après l'accouchement [13].

4. Cicatrices

Le principal risque de l'acné est la survenue et la persistance de cicatrices, le plus souvent atrophiques (**fig. 3**). Les connaissances du mécanisme de formation des cicatrices s'améliorent. Les métalloprotéases et leurs inhibiteurs sont des cibles clés. Certains phylotypes de *P. acnes* seraient aussi impliqués dans la formation des cicatrices d'acné.

Cette année, une première étude prospective de Tan *et al.* recherchait la prévalence et les facteurs de risque de développer des cicatrices parmi des patients acnéiques consultant un dermatologue aux États-Unis. 1972 patients étaient inclus, évalués par 120 investigateurs ; 43 % des patients avaient des cicatrices. Les facteurs corrélés à l'augmentation du risque de cicatrices d'acné étaient :

- la sévérité de l'acné ;
- le délai entre la survenue de l'acné et le premier traitement ;
- l'acné récidivante ;
- le sexe masculin.



Fig. 3 : Cicatrices atrophiques et érythème maculeux.

Le traitement précoce de l'acné est donc la principale stratégie pour prévenir les cicatrices [14].

Parallèlement, une seconde étude prospective avait pour objectif de mieux comprendre la pathogénie des cicatrices d'acné, notamment la relation entre lésions primaires d'acné (papules, pustules et comédons) et lésions secondaires (cicatrices atrophiques, érythème et hyperpigmentation post-inflammatoire). 32 sujets ayant une acné modérée avec au moins 10 cicatrices atrophiques étaient inclus. Ils étaient leur propre témoin. Les lésions étaient notées 2 fois par semaine pendant 2 mois puis toutes les 2 semaines jusqu'au 6^e mois pour étudier leur évolution. Les résultats de cette étude montrent que des cicatrices d'acné se forment continuellement au cours des 6 mois de l'étude. La majorité des cicatrices (66,2 %) étaient persistantes à la fin de l'étude. La probabilité qu'une cicatrice se développe à partir d'une lésion primaire d'acné n'était que de 5,7 %. La plupart des cicatrices se développaient à partir de macules érythémateuses ou d'hyperpigmentations (83 %). La durée des papules d'acné était un facteur de risque de cicatrices [15].

■ Nouveautés en thérapeutique

Malgré une meilleure connaissance de la pathogénie de l'acné et de nouvelles thérapeutiques, la prise en charge de l'acné reste souvent difficile et retardée. De plus, la compliance au traitement prescrit n'est que de 50 %.

Pour essayer de mieux comprendre ces difficultés et le comportement des adolescents vis-à-vis de leur acné, l'étude transversale de Desai *et al.* incluait 120 patients de 13-18 ans de services de pédiatrie et 482 adolescents de 11-18 ans d'écoles. Ils remplissaient de manière anonyme et confidentielle un questionnaire sur l'acné (reconnaissance, sévérité, conséquences psychologiques, demande d'aide) et le CADI (*Cardiff*

acne disability index). Les résultats objectivent un manque de discussion proactive concernant l'acné de l'adolescent au cours des consultations chez le médecin généraliste ou le pédiatre. Or, la majorité des adolescents ayant une acné sévère ne demandent pas d'aide à leur médecin. Les raisons données sont les suivantes : ils n'osent pas en parler (le plus souvent les filles) ou ils jugent que leur acné n'est pas assez sévère (le plus souvent les garçons).

Compte tenu du retentissement psychosocial important que peut avoir l'acné, il est donc important d'informer les médecins généralistes de l'intérêt d'une prise en charge précoce pour limiter les cicatrices. Parallèlement, des messages d'information (tels que "l'acné est fréquente et peut être traitée") doivent être véhiculés auprès des adolescents pour les encourager à consulter. Pour cela, des programmes d'éducation dans les écoles ou l'utilisation des médias et d'internet pourraient être optimisés [16].

1. Place des cosmétiques dans la prise en charge de l'acné

Depuis quelques années, le monde des cosmétiques a changé et le terme utilisé actuellement est "dermo-cosmétiques" ou cosmétiques "actifs". Ils ne se limitent plus à l'entretien et l'hygiène cutanée mais se présentent comme des produits complémentaires, voire parfois une alternative au médicament topique. L'article de Poli *et al.* permet de mieux comprendre le rôle des cosmétiques dans l'acné.

Selon la définition officielle, l'objectif premier d'un cosmétique est de nettoyer, parfumer, protéger l'aspect de la peau, la maintenir en bon état et corriger les odeurs corporelles. La réglementation européenne n'exige aucune évaluation de son efficacité. Seule la sécurité du produit est évaluée.

Les cosmétiques agissent sur l'épiderme et visent à prévenir et réparer les alté-

tions de la barrière cutanée, à protéger le microbiome cutané et participent au contrôle de l'immunité innée. Ils sont donc un complément des médicaments anti-acnéiques parfois irritants et favorisent l'adhésion au traitement [17].

2. Traitement topique : association adapalène 0,3 %-peroxyde de benzoylé 2,5 %(ADA-PBO)

Pour traiter l'acné efficacement, il est recommandé de combiner des molécules ayant des actions complémentaires sur les différents composants physiopathogéniques.

L'association adapalène (A) et peroxyde de benzoylé (BPO) existe désormais avec 2 concentrations d'adapalène : 0,1 % ou 0,3 %.

Une étude *in vitro*, utilisant des techniques d'études d'absorption tissulaire, a comparé l'efficacité de l'association avec A 0,1 %-BPO 2,5 % et A 0,3 %-BPO 2,5 % sur biopsies de peau de 6 donneurs incubées pendant 24 heures avec les combinaisons puis avec les molécules prises séparément et appliquées à 10 minutes et 10 heures d'intervalle. Les résultats montrent qu'avec la combinaison A 0,3 %-BPO 2,5 % la concentration en A est 3 fois supérieure par rapport à la combinaison A 0,1 %-BPO 2,5 %. Par ailleurs, la concentration en A était plus faible lors de l'utilisation de chaque molécule séparément. Cela pourrait être lié à la création d'une barrière physique par le BPO sur le *Stratum corneum* et à la plus faible libération d'adapalène [18].

Le travail de Stein Gold consistait en une analyse *post hoc* à partir d'une étude multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo, de sujets > 12 ans ayant une acné modérée à sévère, traités par A 0,3 %-BPO 2,5 %. 217 patients étaient traités : 111 âgés de 12 à 17 ans et 106 de plus de 18 ans. Il y avait 104 hommes et 113 femmes. La combinaison était bien tolérée et efficace quels que soient l'âge et le sexe des patients [19].

I L'Année thérapeutique

Parallèlement, selon le même procédé *post hoc*, Alexis *et al.* ont étudié l'influence du phototype sur l'effet de la combinaison A 0,3 %-BPO 2,5 %. Les patients (phototype I-VI) recevaient A-BPO 0,3 %, A-BPO 0,1 % ou le véhicule 1 fois par jour pendant 12 semaines. Dans le groupe A 0,3 %-BPO, 128 patients avaient un phototype I-III et 89 patients un phototype IV-VI. À 12 semaines, l'association était bien supportée, 32 % des patients de phototype clair étaient améliorés contre 7 % avec le placebo, 28 % des patients de phototype IV-VI étaient améliorés mais sans différence significative par rapport au placebo [20].

3. Traitements antibiotiques : problème des résistances bactériennes

Les antibiotiques sont utilisés dans le traitement de l'acné depuis plus de 40 ans, essentiellement pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Ils n'ont aucune action sur la sécrétion de sébum. Cependant, l'utilisation prolongée ou répétée des antibiotiques conduit à des pressions de sélection et à des résistances. Depuis 20 ans, on constate une augmentation du nombre de souches de *P. acnes* résistantes aux antibiotiques.

Adler *et al.* ont refait le point cette année à ce sujet [21]. Il ressort que :

- l'utilisation d'antibiotiques topiques est associée à l'apparition de résistances de *Staphylococcus aureus*;
- l'utilisation de tétracyclines orales est associée à un portage moindre de *Staphylococcus aureus*, sans augmenter les résistances bactériennes;
- le risque de développer des infections des voies respiratoires ou une pharyngite est plus élevé chez les sujets traités par antibiotiques *per os* pour l'acné que chez des sujets contrôles (jusqu'à 4 fois supérieur);
- à l'arrêt de l'antibiothérapie, la résistance peut persister;
- l'utilisation d'érythromycine *per os* devrait être évitée sauf en cas d'intolérance aux tétracyclines;

– le PBO, utilisé en association avec les antibiotiques topiques, prévient l'apparition de résistances bactériennes. Sa capacité à limiter les résistances bactériennes lors de l'association à des antibiotiques *per os* est discutée.

Par ailleurs, les sous-populations de *P. acnes* et l'organisation en biofilm diffèrent en fonction des patients. Ce qui expliquerait les différences de virulence et les possibilités de résistance bactérienne [22].

4. Spironolactone

Elle est utilisée depuis les années 1980 dans l'acné. Elle agit comme antagoniste non sélectif du récepteur aux minéralocorticoïdes avec une affinité modérée pour les récepteurs à la progestérone et aux androgènes. Son effet sur la réduction du sébum est lié à l'inhibition de la liaison de la DHT aux récepteurs des androgènes situés sur les sébocytes et à l'inhibition de la prolifération des sébocytes normalement induite par les androgènes. Des effets systémiques de la spironolactone sur la synthèse de précurseurs des androgènes sont peu probables aux doses thérapeutiques utilisées.

La revue de la littérature de Layton, cette année, retrouve 10 études randomisées et 18 petites séries. Les résultats de ces études montrent que la spironolactone à la dose de 200 mg/jour réduit efficacement le nombre de lésions inflammatoires d'acné. Néanmoins, cette posologie expose à des effets secondaires. Plusieurs séries ont montré une efficacité et un meilleur profil de tolérance si la dose est inférieure à 100 mg/jour. Les effets secondaires, en particulier les irrégularités des règles, sont dose-dépendants. L'association à un estroprogestatif réduit significativement l'incidence des troubles du cycle. La surveillance de la kaliémie n'est pas nécessaire sauf en cas de facteurs de risque [23].

Dans l'étude rétrospective de Charny *et al.*, sur 110 patientes traitées par spiro-

nolactone, 92 % d'entre elles observaient une efficacité à la dose de 100 mg/jour, que ce soit sur l'acné du visage, du dos ou de la poitrine. 51 patientes (46 %) avaient des effets secondaires, dont 6 (5 % des patientes) justifiant l'arrêt du traitement. Les auteurs proposent d'instaurer le traitement à 100 mg/jour, puis d'augmenter progressivement les doses, jusqu'à la dose efficace qui sera maintenue au moins 2 mois [24].

Enfin, une étude rétrospective, menée sur 70 patientes acnéiques de plus de 20 ans (âge moyen 31,3 ans) traitées par spironolactone à des doses supérieures à 150 mg/jour, met en évidence que l'utilisation de pilule de 2^e génération diminuerait l'efficacité de la spironolactone, suggérant de privilégier l'association d'une pilule de 3^e ou 4^e génération à la spironolactone [25].

5. Isotrétinoïne : quoi de neuf ?

● Fréquence des effets secondaires

Une revue de la littérature réalisée par Vallerand *et al.* concernant des études contrôlées randomisées, évaluant l'isotrétinoïne *versus* placebo ou autres traitements (11 études retenues : 760 patients randomisés, 751 effets secondaires chez les sujets traités par isotrétinoïne et 388 chez les sujets contrôles), conclut que les effets secondaires sont fréquents sous isotrétinoïne. Les effets secondaires dermatologiques, ORL et ophtalmologiques sont 2 fois plus fréquents que dans les groupes contrôles et représentaient respectivement 64,8 %, 11,6 % et 7,2 % des effets secondaires notifiés. Les effets secondaires psychiatriques représentaient 4,3 % de l'ensemble des effets secondaires mentionnés. Les effets secondaires sévères nécessitant l'arrêt du traitement n'étaient observés que dans 3,2 % des cas [26].

● Association à la dépression et à l'anxiété

Le lien entre isotrétinoïne et troubles psychiatriques reste controversé.

ACNÉTRAIT®

Isotrétinoïne

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique. Il s'agit d'un traitement de 2nd intention après échec d'un traitement classique (antibiotiques systémiques, traitement topique) bien mené (pendant 3 mois et avec une bonne observance).⁽¹⁾

POUR AVANCER ENSEMBLE



014-AG-01/2018 - 1810162124891PM1003

SPÉCIALITÉ NON GÉNÉRIQUE

SPÉCIALITÉS GÉNÉRIQUES

CONDITIONS DE PRESCRIPTION D'ACNÉTRAIT® (ISOTRÉTINOÏNE) :

- la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale est réservée aux dermatologues ;
- la prescription peut être renouvelée par tout médecin.

Médicament **TÉRATOGENE** nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Dans le cadre du Programme de Prévention de la Grossesse une contraception efficace est obligatoire ainsi qu'un test de grossesse plasmatique pour les femmes en âge de procréer.

Fabriqué en Suisse

Excipients à effet notoire :

- Acnétrait® Gè 5 mg : huile de soja, sorbitol [E420]
- Acnétrait® Gè 10 mg et 20 mg : huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée, sorbitol, rouge cochenille A [E124]
- Acnétrait® 40 mg : huile de soja, sorbitol, jaune orangé S [E110]

Acnétrait® Gè 5 mg, 10 mg et 20 mg, capsule molle, sont des génériques de Roaccutane® 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle.

Médicaments inscrits au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.



⁽¹⁾Avis de la Commission de la Transparence du 1^{er} juillet 2015
Consultez les mentions légales sur la base de données publique des médicaments à l'adresse : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Arrow génériques SAS - 26 av. Tony Garnier 69007 Lyon - SAS au capital de 36 945 850,47 € - RCS Lyon 433 944 485



I L'Année thérapeutique

L'adolescence est une période de fragilité psychologique. L'acné en elle-même affecte la qualité de vie des patients, l'humeur, l'estime de soi et augmente le risque d'anxiété, de dépression et d'idées suicidaires.

Cette année, l'étude de Le Moigne *et al.* évaluait les données de pharmacovigilance concernant les traitements systémiques anti-acnéiques (gluconate de zinc, cyclines, érythromycine et isotrétinoïne), les rétinoïdes *per os* (alitrétinoïne) et d'autres médicaments pris comme comparateurs.

Chaque cas rapporté était analysé par 2 psychiatres en double aveugle. Entre 1984 et 2014, 205 troubles psychiatriques liés à un traitement systémique anti-acnéique étaient rapportés. 71 cas de troubles psychiatriques sévères étaient confirmés. Il s'agissait le plus souvent d'hommes, l'âge moyen était de 20,7 ans. Parmi ces cas, 66 étaient liés à l'isotrétinoïne et 6 décès par suicide étaient rapportés. Ainsi, la plus grande proportion d'effets psychiatriques sévères était observée avec l'isotrétinoïne et la plus grande proportion d'effets psychiatriques minimes à modérés était observée avec l'isotrétinoïne et l'alitrétinoïne.

Les auteurs soulèvent l'hypothèse que les effets secondaires psychiatriques décrits sous isotrétinoïne seraient liés aux propriétés pharmacologiques des rétinoïdes et non à la présence d'une acné sévère [27].

Du point de vue des psychiatres, l'isotrétinoïne a un effet reconnu sur le métabolisme cérébral et il a été observé une réduction significative du métabolisme orbitofrontal (région associée à la dépression) après 4 mois de traitement par isotrétinoïne. Il existe probablement une susceptibilité personnelle à prendre en compte, en recherchant des antécédents familiaux de syndromes dépressifs ou de bipolarité ou des antécédents personnels de dépression. Une surveillance psychologique des patients est donc indispensable sous traitement par isotrétinoïne.

● Auto-immunité

Il existe quelques cas rapportés dans la littérature de survenue de maladies auto-immunes, telles que diabète, hépatite auto-immune, syndrome de Guillain-Barré et thyroïdite, survenant dans les derniers mois de traitement par isotrétinoïne ou rapidement après la fin du traitement. Cette année encore, il est rapporté le cas d'une jeune fille de 16 ans ayant des antécédents familiaux de dysthyroïdie auto-immune, qui présentait une maladie de Basedow débutant dans les 2 mois avant la fin du traitement par isotrétinoïne. Les auteurs suggèrent que, chez des patients génétiquement prédisposés, l'isotrétinoïne pourrait favoriser la survenue de pathologie auto-immune, notamment thyroïdienne. Une vigilance particulière est donc nécessaire dans ce contexte [28].

6. Évaluation de l'efficacité du traitement anti-acnéique par les patients

Le suivi d'un traitement anti-acnéique prescrit est faible (environ 50 %) et cela est la raison majeure d'échec du traitement.

Layton *et al.* ont recherché comment les patients acnéiques évaluaient l'efficacité de leur traitement. La question posée était: "Dites-nous avec vos propres mots comment vous jugez si votre traitement est efficace." 742 patients avaient répondu.

Les principaux items mentionnés étaient: moins de boutons (36,7 %), moins de rougeurs (19,4 %), diminution de la taille des boutons (12,1 %), moins de douleur et d'inconfort (11,4 %). Les items sur la qualité de vie étaient peu mentionnés, considérés par les patients comme des conséquences de l'amélioration cutanée [29].

7. Traitements physiques de l'acné

Traditionnellement, les lasers sont utilisés dans le traitement des cicatrices d'acné. Mais, de plus en plus, ils sont proposés seuls ou en association aux

traitements médicaux dans l'acné active. Leur action repose sur la réduction du portage de *P. acnes* et sur la réduction de la production de sébum. Wiznia *et al.* ont fait une revue de la littérature:

● **Laser 1550 nm, Erbium Glass**: il est utilisé classiquement dans les cicatrices d'acné. Son utilisation à la fréquence d'une séance mensuelle dans l'acné inflammatoire a montré une amélioration significative et durable. Cela serait lié à une réduction de la taille des glandes sébacées objectivée sur les biopsies cutanées de patients traités. Néanmoins, des cas de poussées pustuleuses d'acné et d'érythème post-laser sont rapportés.

● **Laser 1064 nm Nd:YAG**: il cible le derme et est surtout utilisé pour les cicatrices d'acné. Deux larges études ont montré son efficacité sur l'acné active mais il n'existe actuellement aucune étude contrôlée.

● **Laser diode 1450 nm**: plusieurs petites études non contrôlées utilisant ce laser dans l'acné active montrent des résultats variés. Son efficacité et son mécanisme d'action dans l'acné doivent être clarifiés.

● **Laser à colorant pulsé 585 et 595 nm**: il cible les lésions vasculaires et les cicatrices atrophiques. Récemment utilisé dans l'acné active, son activité serait liée au chauffage de la glande sébacée, diminuant ainsi la sécrétion de sébum. Cependant, plusieurs études randomisées en *split-face* ne montrent pas de différence significative. Son association à des peelings a également été proposée.

● **Laser KTP**: seules quelques petites études en *split-face* ont utilisé le KTP *versus* aucun traitement et ne retrouvent pas de différence significative ou une amélioration minime et transitoire.

● **PDT**: les études montrent des résultats positifs sur les lésions inflammatoires. Cependant, son utilisation est limitée en raison des effets secondaires: douleur,

photosensibilité prolongée ou poussée inflammatoire d'acné. Ce traitement hors AMM reste un traitement de 2^e intention.

● **Laser et microparticules** : nouvelle technique appelée SEBACIA, il s'agit d'une photothermolysé sélective ciblée sur les glandes sébacées. Elle consiste en l'application d'une suspension de microparticules de 0,150 microns recouvertes par de l'or inerte, suivie de massages énergiques pour permettre une bonne pénétration, puis irradiation par un laser diode 810 nm. Trois séances sont programmées. Une évaluation par rapport aux traitements classiques de l'acné est nécessaire [30].

■ Conclusion

L'acné est une pathologie multifactorielle. Les nouveaux challenges thérapeutiques sont les suivants : rééquilibrer le microbiome cutané afin de restaurer la barrière cutanée, limiter la prolifération de *P. acnes* sans induire de résistance et réguler la sécrétion et la composition du sébum. Mais la prise en charge est parfois difficile en raison d'une mauvaise compliance au traitement. Compte tenu du retentissement psychosocial important que peut avoir l'acné, il est donc important d'informer les médecins et les patients de l'intérêt d'une prise en charge précoce pour limiter les cicatrices.

BIBLIOGRAPHIE

1. WOLKENSTEIN P, MACHOVCOVÁ A, SZEPIETOWSKI JC *et al.* Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:298-306.
2. DRÉNO B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31 Suppl 5:8-12.
3. DAGNELIE MA, CORVEC S, SAINT-JEAN M *et al.* Decrease in Diversity of Propionibacterium acnes Phylotypes in Patients with Severe Acne on the Back. *Acta Derm Venereol*, 2018;98 :262-267.
4. PAUGAM C, CORVEC S, SAINT-JEAN M *et al.* Propionibacterium acnes phylotypes and acne severity: an observational prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:e398-e399.
5. SARDANA K, VERMA G. Propionibacterium acnes and the Th1/Th17 Axis, Implications in Acne Pathogenesis and Treatment. *Indian J Dermatol*, 2017;62:392-394.
6. LI X, HE C, CHEN Z *et al.* A review of the role of sebum in the mechanism of acne pathogenesis. *J Cosmet Dermatol*, 2017;16:168-173.
7. MATTHI M, LOVÁSZI M, GARZORZ N *et al.* Sebocytes contribute to skin inflammation by promoting the differentiation of Th17 cells. *Br J Dermatol*, 2018;178:722-730.
8. ROCHA MA, BAGATIN E. Skin barrier and microbiome in acne. *Arch Dermatol Res*, 2018;310:181-185.
9. KRUTMANN J, MOYAL D, LIU W *et al.* Pollution and acne: is there a link? *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2017;10: 199-204.
10. POLI F, AUFFRET N, CLAUDEL JP *et al.* AFAST: an adult female acne treatment algorithm for daily clinical practice. *Eur J Dermatol*, 2018;28:101-103.
11. GREYWAL T, ZAENGLIN AL, BALDWIN HE *et al.* Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:109-117.
12. MASSA AF, BURMEISTER L, BASS D *et al.* Acne Fulminans: Treatment Experience from 26 Patients. *Dermatology*, 2017;233:136-140.
13. AWAN SZ, LU J. Management of severe acne during pregnancy: A case report and review of the literature. *Int J Womens Dermatol*, 2017;3:145-150.
14. TAN J, KANG S, LEYDEN J. Prevalence and Risk Factors of Acne Scarring Among Patients Consulting Dermatologists in the USA. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:97-102.
15. TAN J, BOURDES V, BISSONNETTE R *et al.* Prospective Study of Pathogenesis of Atrophic Acne Scars and Role of Macular Erythema. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:566-572.
16. DESAI KP, MARTYN-SIMMONS C, VINER R *et al.* Help-seeking behaviours, opportunistic treatment and psychological implications of adolescent acne: cross-sectional studies in schools and hospital outpatient departments in the UK. *BMJ Open*, 2017;7:e016964.
17. POLI F, CLAUDEL JP, AUFFRET N *et al.* Cosmetics and topical medications in acne: Where is the boundary? *Ann Dermatol Venereol*, 2017;144:768-775.
18. OSMAN-PONCHET H, SEVIN K, GABORIT A *et al.* Fixed-Combination Gels of Adapalene and Benzoyl Peroxide Provide Optimal Percutaneous Absorption Compared to Monad Formulations of these Compounds: Results from Two *In Vitro* Studies. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2017;7:123-131.
19. STEIN GOLD L, WERSCHLER WP, MOHAWK J. Adapalene/Benzoyl Peroxide Gel 0.3%/2.5%: Effective Acne Therapy Regardless of Age or Gender. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:582-589.
20. ALEXIS AF, COOK-BOLDEN FE, YORK JP. Adapalene/Benzoyl Peroxide Gel 0.3%/2.5%: A Safe and Effective Acne Therapy in All Skin Phototypes. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:574-581.
21. ADLER BL, KORNEHIL H, ARMSTRONG AW. Antibiotic Resistance in Acne Treatment. *JAMA Dermatol*, 2017;153: 810-811.
22. DESSINIOTI C, KATSAMBAS A. Propionibacterium acnes and antimicrobial resistance in acne. *Clin Dermatol*, 2017;35:163-167.
23. LAYTON AM, EADY EA, WHITEHOUSE H *et al.* Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*, 2017;18:169-191.
24. CHARNY JW, CHOI JK, JAMES WD. Spironolactone for the treatment of acne in women, a retrospective study of 110 patients. *Int J Womens Dermatol*, 2017;3:111-115.
25. ISVY-JOUBERT A, NGUYEN JM, GAULTIER A *et al.* Adult female acne treated with spironolactone: a retrospective data review of 70 cases. *Eur J Dermatol*, 2017;27:393-398.
26. VALLERAND IA, LEWINSON RT, FARRIS MS *et al.* Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2018;178:76-85.
27. LEMOIGNE M, BULTEAU S, GRALL-BRONNEC M *et al.* Psychiatric disorders, acne and systemic retinoids: comparison of risks. *Expert Opin Drug Saf*, 2017;16:989-995.
28. NUGROHO J, SCHWEIGER B. Isotretinoin as a Possible Environmental Trigger to Autoimmunity in Genetically Susceptible Patients. *Case Rep Pediatr*, 2017;2017:4207656.
29. LAYTON AM, WHITEHOUSE H, EADY EA *et al.* Prioritizing treatment outcomes: How people with acne vulgaris decide if their treatment is working. *J Evid Based Med*, 2017;10:163-170.
30. WIZNIA LE, STEVENSON ML, NAGLER AR. Laser treatments of active acne. *Lasers Med Sci*, 2017;32:1647-1658.

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

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans les pathologies tumorales cutanées ?



S. MONESTIER, C. GAUDY-MARQUESTE, M.-A. RICHARD, J.-J. GROB

Service de Dermatologie et Oncodermatologie, Hôpital de la Timone, MARSEILLE.

En 2017, on retiendra en oncodermatologie essentiellement l'arrivée de traitements adjuvants efficaces et "tolérables" (bithérapies ciblées et immunothérapie), un changement de la classification AJCC des mélanomes, une AMM française pour la combinaison ipilimumab (IPI) + nivolumab (NIVO), qui survient 2 ans après les États-Unis et 1 an après l'Europe ! Compte tenu de la toxicité des combinaisons d'immunothérapies, la recherche avance heureusement dans le champ de l'optimisation des anti-PD1, avec diverses associations prometteuses (T-VEC, anti-IDO, etc.), peut-être mieux tolérées que la combinaison anti-CTLA-anti-PD1.

Le mélanome continue de tuer, mais l'augmentation de la survie est bien palpable dans notre "file active" de patients et, pour un certain nombre d'entre eux, la question d'un arrêt de traitement se pose de plus en plus souvent lorsque la maladie métastatique n'est plus évolutive. Même si les données très calibrées des

essais sont indispensables pour déterminer les choix thérapeutiques, il ne faut pas perdre de vue la représentativité des patients inclus dans les essais : une analyse du registre national danois montre que moins de la moitié des patients de la "vraie vie" auraient pu être inclus dans les grands essais d'immunothérapie !

■ Mélanome

1. La classification AJCC version 8 est arrivée !

La dernière version de la classification AJCC, élaborée à partir des données d'une base de plus de 46 000 patients atteints de mélanomes de stades divers, est désormais disponible [1]. Le but de cette classification est de fournir des informations pronostiques mises à jour pour chaque stade, permettant ainsi de guider au mieux la prise en charge. Les principaux changements concernent les catégories (**tableau I**) :

- T : apparition d'un seuil à 0,8 mm au lieu de 1 mm ; disparition du critère index mitotique ;
- N : requalification de la micro/macrométastase en "cliniquement non/détectable" ; un seul ganglion sentinelle est N1a ; un seul ganglion palpable est N1b ; une métastase en transit sans ganglion est N1c ; distinction de 3 sous-catégories pour N3 en fonction du nombre de ganglions atteints ;
- M : apparition de sous-catégories en fonction de l'élévation ou non des LDH ; introduction du stade M1d pour les métastases cérébrales ;
- stades : apparition du stade IIID si T4b et N3 (a/b/c).

Cette nouvelle version est déjà imposée dans certains essais cliniques, ce qui

va compliquer à l'avenir les comparaisons entre les essais effectués avant et après 2018, à un moment pourtant clé de la prise en charge adjuvante des mélanomes de stade III.

2. Chirurgie et ganglion sentinelle : la fin du "more is better" ?

Comme l'indique D. Coit dans son éditorial du *NEJM*, l'attitude chirurgicale maximaliste a longtemps prévalu en matière de cancer, y compris appliquée au mélanome. En 2016, une étude allemande de plus petite taille (DeCOG-SLT, 483 patients randomisés sur 1 200) commençait à remettre en question le dogme du curage complémentaire post-ganglion sentinelle positif (GS +). En 2017, la vaste étude multicentrique MSLT-II publiée dans le *NEJM* confirme de manière définitive l'absence d'intérêt prouvé de ce curage complémentaire comparé à la surveillance en termes de survie spécifique liée au mélanome [2]. Plus de 1 900 patients avec GS + étaient randomisés soit en curage ganglionnaire complet, soit en surveillance active (échographie ganglionnaire tous les 4 mois pendant 2 ans puis semestrielle jusqu'à 5 ans, puis annuelle). Avec un suivi médian de 42 mois, le taux de survie spécifique liée au mélanome à 3 ans ne différait pas dans les 2 groupes (86 %), que ce soit en analyse en intention de traiter (IT, 1 934 patients) ou per protocole (pp, 1 755). Les auteurs n'identifiaient pas de sous-groupe pour lequel le curage pourrait avoir un bénéfice. Dans le bras curage systématique, on observait néanmoins une diminution du taux de récurrence régionale : taux de contrôle de la maladie régionale de 92 % *versus* 77 % dans le bras surveillance. Le taux de lymphœdème dans le bras "curage" était de 24 % contre 6 % dans le bras surveillance.

NOUVEAU



**BIENTÔT
DISPONIBLE**

kyntheum[®]

Brodalumab

**Visiblement
plus sûr de soi**

Kyntheum[®] 210 mg, solution injectable, est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 13/10/2017.

LEO[®]

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Pour accéder aux mentions légales du médicament, rendez-vous sur www.ema.europa.eu/ema

LEO Pharma
2 rue René Caudron
78 960 Voisins-le-Bretonneux
Tél: 01 30 14 40 00
www.leo-pharma.fr



L'Année thérapeutique

Classification T	Épaisseur (mm)	Ulcération
TX	Épaisseur tumorale ne pouvant être déterminée	
T0	Primitif inconnu	
Tis	Mélanome <i>in situ</i>	
T1	≤ 1,0	T1 : inconnue ou non spécifiée
	< 0,8	T1a : sans ulcération
	< 0,8 0,8 - 1,0	T1b : avec ulcération T1b : avec ou sans ulcération
T2	> 1,0 - 2,0	T2 : inconnue ou non spécifiée
		T2a : sans ulcération
		T2b : avec ulcération
T3	> 2,0 - 4	T3 : inconnue ou non spécifiée
		T3a : sans ulcération
		T3b : avec ulcération
T4	> 4,0	T4 : inconnue ou non spécifiée
		T4a : sans ulcération
		T4b : avec ulcération
Classification N	Nombre de ganglions métastatiques régionaux	Présence de métastases en transit, satellites ou microsattellites
NX	Pas d'évaluation des ganglions régionaux	Non
N0	0	Non
N1	1 ganglion infraclinique (ex : ganglion sentinelle positif)	N1a : Non
	1 ganglion clinique	N1b : Non
	Pas de ganglions métastatiques régionaux	N1c : Oui
N2	2 ou 3 ganglions infracliniques	N2a : Non
	2 ou 3 ganglions dont au moins 1 clinique	N2b : Non
	1 ganglion infraclinique ou clinique	N2c : Oui
N3	≥ 4 ganglions infracliniques	N3a : Non
	≥ 4 ganglions dont au moins 1 clinique ou conglomérat d'adénopathies	N3b : Non
	≥ 2 ganglions infracliniques ou cliniques et/ou conglomérat d'adénopathies	N3c : Oui
Classification M	Site métastatique	Taux de LDH sériques
M0	Pas de métastase à distance	Non applicable
M1a	Métastase(s) cutanée(s), des tissus mous dont le muscle, ou ganglionnaire(s) à distance	M1a : Non connu
		M1a(0) : Normal
		M1a(1) : Élevé
M1b	Métastase(s) pulmonaire(s) avec ou sans sites M1a	M1b : Non connu
		M1b(0) : Normal
		M1b(1) : Élevé
M1c	Métastase(s) viscérale(s) hors SNC avec ou sans sites M1a ou M1b	M1c : Non connu
		M1c(0) : Normal
		M1c(1) : Élevé
M1d	Métastase(s) au SNC avec ou sans sites M1a, M1b ou M1c	M1c : Non connu
		M1c(0) : Normal
		M1c(1) : Élevé

v8	Histo-logique		Donc le stade est :
Statut T	Statut N	Statut M	
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1a/b-T2a	N1a-N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c, N2b	M0	IIIB
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T2b-T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0	IIIC
T1a-T3a	N2c, N3a/b/c	M0	IIIC
T3b-T4a	Tout N ≥ N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Tout T	Tout N	M1	IV

v8	Clinique		Donc le stade est :
Statut T	Statut N	Statut M	
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Tout T	≥ N1	M0	III
Tout T	Tout N	M1	IV

Tableau 1 : 8^e version Classification AJCC (American Joint Committee on Cancer).

À noter que la population de l'étude avait une charge tumorale ganglionnaire assez faible (70 % avaient un seul ganglion atteint) et que le suivi clinique et échographique était très serré. Les conclusions s'appliquent donc à ce type de population, suivie avec ces méthodes. Ces résultats sont néanmoins tout à fait de nature à changer nos pratiques. Même si le GS reste un indicateur pronostique puissant permettant un accès aux traitements adjuvants, la morbidité du curage complémentaire et l'absence de bénéfice de survie spécifique consistante sur 2 études constituent maintenant des arguments suffisants pour abandonner cette procédure systématique.

3. Traitements adjuvants : bienvenue aux thérapies ciblées et aux anti-PD1!

Après les progrès considérables dans le traitement du mélanome métastatique, le temps est enfin venu d'avancer en situation adjuvante, où seul l'interféron disposait d'une AMM en Europe, mais avec un usage contesté du fait de son très mauvais rapport bénéfice/risque. L'ipilimumab 10 mg/kg est disponible en adjuvant aux États-Unis depuis 2015, mais pas en Europe. Il avait montré une amélioration de la survie globale par rapport au placebo (HR 0,72), au prix d'un traitement long (3 ans) et toxique (plus de 50 % d'effets indésirables [EI] de grades sévères). Deux essais majeurs viennent d'être publiés en 2017, prou-

vant que les traitements innovants efficaces au stade métastatique le sont également en situation adjuvante (**fig. 1 et tableau II**).

Un essai multicentrique randomisé de phase III a comparé en double aveugle l'ipilimumab 10 mg/kg (4 cures d'attaque toutes les 3 semaines, puis entretien trimestriel) au nivolumab (3 mg/kg tous les 15 jours) pour une durée totale de 1 an [3]. 906 patients de stade IIIB/C ou IV opérés ont été inclus (dont 19 % de

stade IV). 60 % des patients avec atteinte ganglionnaire présentaient une atteinte macroscopique. 397 patients ont pu compléter l'année de traitement (61 % dans le bras NIVO et seulement 27 % dans le bras IPI). Avec un suivi minimum de 18 mois, l'objectif principal était atteint : une diminution du risque de récurrence ou décès de 35 % était observée dans le bras NIVO par rapport au bras IPI (HR : 0,65 ; p < 0,0001). Le bénéfice était observé quel que soit le statut PDL1 (seuil ≥ 5 %) ou BRAF.

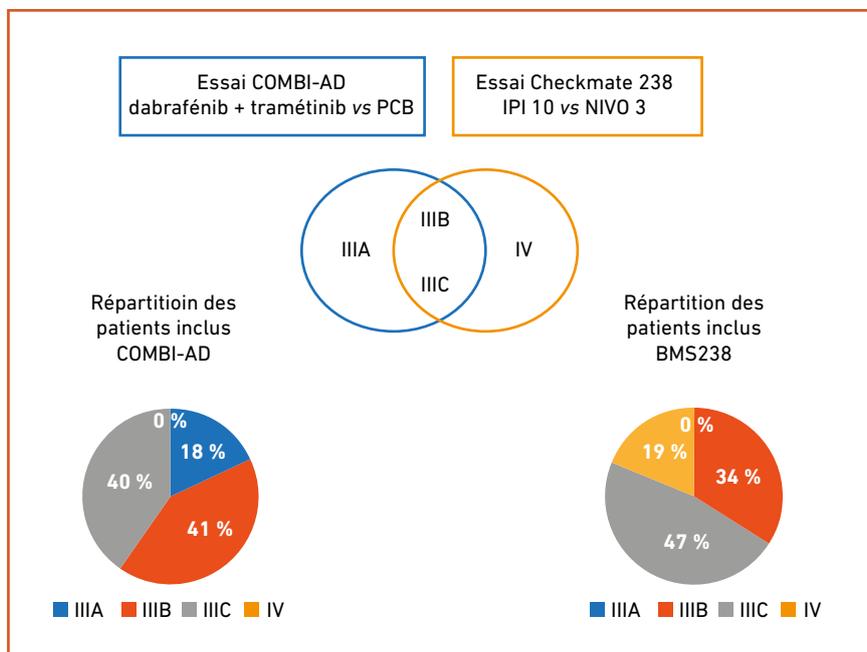


Fig. 1 : Populations cibles des essais adjuvants COMBI-AD et CheckMate 238.

	Population	Suivi	Hazard Ratio SSR	Hazard Ratio SG	SG 2 ans	SG 3 ans
COMBI-AD Dabrafénib + tramétinib versus placebo n = 870 patients	Stade IIIA 18 % Stade IIIB 41 % Stade IIIC 40 % Pas de stade IV	Médian 2,8 ans	0,47* p < 0,001	0,57 p = 0,0006 (NS)***	91 %	86 %
CheckMate 238 IPI 10 mg/kg versus NIVO 3 mg/kg n = 906 patients	Pas de stade IIIA Stade IIIB 34 % Stade IIIC 46,5 % Stade IV 18,5 %	Minimum 18 mois	Stades III 0,65** p < 0,0001 Stades IV 0,70 NS	-	-	-

SSR : Survie sans récurrence ; SG : survie globale ; NS : non significatif. * HR 0,47 correspond à une réduction du risque de récurrence de 53 %. ** HR 0,65 correspond à une réduction du risque de récurrence de 35 %. *** p NS car > limite préséparée de 0,000019.

Tableau II : Résultats des essais adjuvants CheckMate 238 (ipilimumab versus nivolumab) et COMBI-AD (dabrafénib + tramétinib versus placebo).

I L'Année thérapeutique

À noter que, pour les patients de stade IV (n = 169), la différence n'était pas significative (HR : 0,70 ; IC 95 % : 0,45-1,10). La survie sans progression à distance était également améliorée sous NIVO (HR : 0,73 ; p = 0,0204). De façon non surprenante, la tolérance était meilleure sous NIVO et superposable aux données au stade métastatique : 14 % d'EI de grade 3 ou 4 liés au traitement contre 46 % sous IPI. Le taux d'arrêt de traitement pour un EI (quel que soit le grade) était de 10 % sous NIVO et 43 % sous IPI. Deux décès liés au traitement étaient observés sous IPI (colite et aplasie médullaire) contre zéro sous NIVO.

Le nivolumab est ainsi le premier anti-PD1 à démontrer clairement sa supériorité en termes de survie sans récurrence sur l'ipilimumab 10 mg/kg, qui avait déjà démontré une augmentation de la survie globale par rapport au placebo. Le bon profil de tolérance du nivolumab est tout à fait adapté à la situation adjuvante, où l'interféron et l'ipilimumab n'ont désormais plus leur place. Un essai adjuvant comparant NIVO à une combinaison IPI + NIVO est également en cours de recrutement, mais avec une dose et une fréquence réduites d'IPI.

Dans un essai multicentrique de phase III, 870 patients atteints de mélanomes stade III opérés avec mutation *BRAF* étaient traités pendant 1 an, soit par la bithérapie ciblée dabrafénib (D) + tramétinib (T), soit par placebo, en double aveugle [4]. Les patients étaient majoritairement IIIB (41 %) ou IIIC (40 %) et 18 % de stade IIIA. Seulement 10 % avaient eu des métastases en transit. Avec un suivi médian de 2,8 ans, un bénéfice évident en termes de survie sans récurrence (SSR) du D + T sur le placebo était constaté : HR 0,47 (p < 0,001), soit des SSR sous D + T à 2 ans de 67 % et à 3 ans de 58 % contre 39 % pour le placebo. Dès cette première analyse intermédiaire, une différence significative de SSR viscérale et de la survie globale était également observée (SG à 3 ans de 86 % contre 77 % ; HR : 0,57 ; IC 95 % :

0,42-0,79, mais avec un seuil p supérieur au seuil de significativité préétabli).

Néanmoins, la survie globale doit être analysée en prenant en compte la somme des traitements pris, y compris après la récurrence : 1 patient sur 2 était opéré et ¼ des patients en récurrence ont au final reçu un traitement systémique (majoritairement une thérapie ciblée dans le groupe placebo et assez logiquement une immunothérapie dans le groupe initialement traité par D + T). La tolérance était similaire aux essais réalisés en phase métastatique, avec 63 % de fièvre (tous grades), 41 % d'EI de grade 3-4. On note quand même un taux élevé d'EI ayant entraîné un arrêt prématuré du traitement : 26 %, contre 15 % dans les essais métastatiques, les patients en adjuvant étant probablement moins enclins à supporter la toxicité dans une maladie moins "menaçante".

Cet essai COMBI-AD est le premier qui montre une réduction de plus de moitié du risque de récurrence de mélanomes stade III opérés sous bithérapie ciblée prise pendant 1 an. Un bénéfice en termes de survie globale est également observé, bien que plus difficile à interpréter du fait des thérapies post-récurrence susceptibles d'impacter la survie globale. Il faut espérer que cette exposition "précoce" aux BRAFi/MEKi n'induit pas de résistance ultérieure aux thérapies ciblées en cas de récurrence métastatique.

4. Traitements en phase métastatique

● *L'horizon reste sombre pour les mélanomes avec mutation NRAS*

La révolution des thérapies ciblées pour les mélanomes porteurs d'une mutation *BRAF* (40-50 % des mélanomes) n'a pas encore eu lieu pour les mélanomes avec mutation *NRAS* (20 %), dont le pronostic est moins bon. L'étude NEMO a comparé un anti-MEK, le binimétinib (45 mg x 2/jour), à la dacarbazine (DTIC) chez 402 patients naïfs ou après immunothérapie (randomisation 2 : 1). 13 % avaient

reçu antérieurement de l'ipilimumab et seulement 5 % un anti-PD1 [5]. Une différence significative de survie sans progression était observée pour le binimétinib : médiane de 3 mois contre 1,8 pour le DTIC (HR 0,63 ; p < 0,001), mais pas de différence de médiane de survie globale (11 et 10,1 mois). Le taux de réponse objective (réponse partielle + réponse complète) était de 15 % contre 7 % pour la dacarbazine. La fréquence des EI sévères sous binimétinib était de 33,8 %, l'EI sévère le plus fréquent étant une élévation des CPK (19 % de grade 3-4), le plus souvent asymptomatique. Un *rash* folliculaire était présent dans 35 % des cas. Le taux d'arrêt de traitement pour toxicité était de 25 % pour le binimétinib contre 8 % pour la chimiothérapie. Les causes d'arrêt les plus fréquentes pour le binimétinib étaient la fonction cardiaque diminuée (4 %), les CPK augmentées (2 %), l'occlusion de la veine centrale de la rétine (2 %) ou le décollement rétinien (1 %).

Pour l'instant, les inhibiteurs de MEK utilisés en monothérapie pour les mélanomes *NRAS* mutés ne sont pas prêts de détrôner les anti-PD1, qui demeurent le traitement de référence.

● *Re-challenge BRAFi/MEKi : quelle efficacité ?*

Y a-t-il un intérêt à un deuxième traitement par BRAFi/MEKi chez des patients ayant déjà reçu antérieurement une thérapie ciblée (TC) ? Peu de données existaient sur ce sujet en dehors de cas anecdotiques, bien sûr toujours favorables. Deux articles parus en 2017 et 2018 traitent de cette question que l'on se pose assez régulièrement.

>>> Le premier est une étude rétrospective multicentrique portant sur 116 patients préalablement traités par un BRAFi/MEKi (dont 63 % en monothérapie BRAFi) qui recevaient à nouveau une TC, une bithérapie dans 70 % des cas [6]. La raison de l'arrêt du BRAFi/MEKi était majoritairement la progres-

sion (72 %). La durée médiane entre l'arrêt du 1^{er} BRAFi et le re-challenge était de 7,7 mois. Le taux de réponse lors du re-challenge était de 43 %, et de 37 % pour les patients ayant progressé lors de la 1^{re} exposition à la TC, ce qui est non négligeable pour une population de pronostic défavorable : au moins 3 lignes de traitement, LDH élevées pour 59 %, 44 % de métastases cérébrales, etc. Après un suivi médian de 15 mois, 74 % des patients avaient progressé et 59 % étaient décédés, soit une survie médiane de 9,8 mois.

>>> Le second est un essai prospectif belge portant sur 25 patients ayant déjà progressé sous TC (dont 36 % en monothérapie) et qui recevaient, après un traitement par immunothérapie (IT) avec un intervalle d'au moins 12 semaines, la combinaison dabrafénib + tramétinib (D + T) [7]. À noter que le délai minimum entre la dernière perfusion d'IT et le début du D + T était de 4 semaines. Une réponse partielle était observée dans 32 % des cas et une stabilité dans 40 %, sur une population peut-être de meilleur pronostic que l'article précédent (LDH élevées 28 %, ECOG PS 0/1 = 80 %). Aucune réponse n'était observée en cas de LDH élevées à la *baseline*.

Ces résultats plutôt positifs sont d'autant plus surprenants qu'ils sont obtenus dans des situations défavorables. Le re-challenge mérite d'être donc d'être tenté en cas d'impasse thérapeutique, surtout si les LDH sont normales et le nombre d'organes atteints < 3.

● **COMBI-MB : les bithérapies ciblées sont efficaces dans les métastases cérébrales**

Malgré les progrès thérapeutiques récents, l'atteinte cérébrale de mélanome reste de très mauvais pronostic, d'où la classique exclusion des maladies cérébrales actives dans les essais thérapeutiques. Dans l'essai COMBI-MB [8], l'intérêt de l'association dabrafénib + tramétinib a été évalué en ouvert chez

des patients atteints de mélanome avec métastases cérébrales (MC), répartis en 4 cohortes, suivant le type de mutation *BRAF*, la présence de symptômes ou d'un éventuel traitement local antérieur. L'efficacité cérébrale était évaluée par IRM suivant les critères RECIST modifiés. 125 patients ont été inclus, dont 76 dans la cohorte A (de pronostic plus favorable : BRAFV600E, asymptomatiques et naïfs de traitement local) et une quinzaine dans chacune des autres cohortes. 37 % des patients de la cohorte A avaient des LDH élevées et 22 % avaient reçu un traitement systémique antérieur. Avec un suivi médian de 9 mois, on observait dans la cohorte A une réponse intracrânienne (RIC) de 58 %, extracrânienne (REC) de 55 %, soit une réponse globale de 58 %. Malheureusement, la durée médiane de réponse était inférieure en IC (6,5 mois) par rapport à l'EC (10,2 mois). La médiane de survie globale était de 10,8 mois et la survie globale à 1 an était de 46 % dans la cohorte A.

La nature et la fréquence des EI n'étaient pas différentes de celles obtenues dans les essais précédents (48 % d'EI de grade 3 ou 4), avec seulement 10 % d'arrêts liés au traitement et, d'après les auteurs, pas de surtoxicité cérébrale.

● **Quelle efficacité des anti-PD1 dans les métastases cérébrales ?**

Nous disposons de peu de données sur l'efficacité des anti-PD1 en monothérapie dans les métastases cérébrales, alors qu'ils sont utilisés en routine, seuls ou en association avec un traitement local, en particulier la radiochirurgie stéréotaxique. Une série rétrospective australienne de 70 patients atteints de mélanome avec cibles cérébrales traités par nivolumab ou pembrolizumab (sans atteinte leptoméningée et naïfs d'anti-PD1) permet de donner quelques éléments d'efficacité, malgré le caractère hétérogène des patients, pour la plupart de pronostic péjoratif, donc plus conformes aux patients de "vraie vie" que des essais cliniques : 42 % avec MC lors

du diagnostic, 50 % de LDH élevées, 32 % d'ECOG PS \geq 2, 64 % avec traitement local cérébral antérieur, seulement 21 % de patients naïfs, 30 % de patients symptomatiques (dont les $\frac{3}{4}$ sous corticoïdes) et 39 % ayant un nombre de MC \geq 5.

Le taux de réponse objective intracrânienne était de 21 % (dont 8 % de réponse complète) et le taux de progression était de 44 % [9]. La survie médiane sans progression cérébrale était de 5,3 mois, mais bien moindre chez les patients asymptomatiques : 2,7 mois contre 7,4 si asymptomatique. La médiane de survie était de 9,9 mois, avec une grande variabilité : 5,7 mois en cas de symptômes contre 13 mois chez les patients asymptomatiques et 4,8 mois si corticoïdes associés. En attendant la publication d'essais cliniques d'immunothérapie spécifiquement dédiés aux atteintes cérébrales de mélanome (essais ABC et CheckMate 204 présentés à l'ASCO 2017), ces chiffres ont le mérite d'être plus représentatifs de notre exercice quotidien qui ne "sélectionne pas les patients" contrairement aux essais.

● **Atteinte leptoméningée : un pronostic qui reste sombre, mais moins depuis les thérapies innovantes**

Dans une petite série rétrospective australienne de 14 patients avec atteinte leptoméningée traités entre 2012 et 2015 par des thérapies innovantes (IPI, anti-PD1, thérapies ciblées \pm radiothérapie ou stéréotaxie), la survie médiane était certes courte (5,2 mois), mais moins que la survie historique attendue (de l'ordre de 2-10 semaines) [10]. Les meilleures survies étaient observées en cas d'association de traitements local et systémique, voire de traitements successifs par thérapies ciblées et anti-PD1.

● **Ipilimumab 10 ou 3 mg/kg ? Aux oubliettes !**

À l'heure où le nivolumab confirme sa supériorité sur l'ipilimumab en situation adjuvante et où l'ipilimumab n'est plus

L'Année thérapeutique

remboursé aux établissements de santé depuis mars 2018, les résultats de l'étude comparant deux doses d'ipilimumab (3 *versus* 10 mg/kg) en phase métastatique arrivent bien tard (étude démarrée en 2012!) [11]. Néanmoins, cette étude multicentrique en double aveugle portant sur plus de 700 patients confirme une supériorité de l'IPI 10 mg/kg en termes de survie globale (médiane de SG de 15,7 mois *versus* 11,5 mois pour l'IPI 3 mg/kg; HR 0,84; p = 0,04) mais au prix d'un excès de toxicité attendu :

- doublement de la fréquence des EI de grade 3-4 liés au traitement sous IPI 10 : 34 % contre 18 % sous IPI 3 ;
- ¼ des patients sous IPI 10 arrêtaient le traitement à cause des EI contre 10 % sous IPI 3 ;
- l'effet immunitaire le plus fréquent étant la diarrhée (37 % sous IPI 10 contre 23 % sous IPI 3), puis le rash (26 % sous IPI 10 contre 14 % sous IPI 3).

Ces résultats confirment que la dose est importante, à la fois en termes d'efficacité et de toxicité, mais leur intérêt

a fondu à mesure que le paysage thérapeutique du mélanome a évolué avec des traitements plus efficaces que l'ipilimumab (lire l'édito de Menzies et Long: "Too little, too late").

● Confirmations et données de survie à long terme

En 2017, des données à plus long terme ont été publiées concernant le pembrolizumab (survie à 3 ans de l'étude KEYNOTE-006 *versus* IPI [12], la combinaison ipilimumab + nivolumab (survie à 3 ans de l'étude CheckMate 067 *versus* IPI) [13] et l'association dabrafénib + tramétinib (survie à 3 ans de la phase III COMBI-D *versus* dabrafénib + placebo) [14], résumées dans le **tableau III**. Ces études ne peuvent être comparées entre elles sans prendre en compte les caractéristiques initiales des populations de chaque étude (**tableau IV**). On sait en particulier que le stade, le taux de LDH, le nombre d'organes atteints ou le *Performans status* à la *baseline* sont des facteurs impactant

fortement le risque de réponse. Cela a été clairement démontré avec la combinaison dabrafénib + tramétinib, mais reste valable pour tout traitement systémique. Il faut également noter qu'avec la disponibilité de traitements innovants efficaces, la survie globale reflète le bénéfice apporté par tous les traitements successifs entrepris chez un même patient, dont certains ont montré qu'ils peuvent avoir un effet prolongé en cas de réponse.

● Faut-il poursuivre l'immunothérapie après une toxicité immunitaire ?

La fréquence des effets indésirables (EI) immuns sévères (grades 3-4) sous anti-PD1 est de l'ordre de 10-14 % contre 55 % pour la combinaison IPI + NIVO aux doses standard, aboutissant à un arrêt prématuré chez près de 40 % des patients pour la combinaison. Certains de ces EI peuvent être menaçants (colites, hépatites, atteintes cardiaques ou neurologiques). Se pose alors la question de la reprise de l'immunothérapie après résolution de la toxicité.

	Population	SG 1 an	SG 2 ans	SG 3 ans	Références
Pembrolizumab (Keynote 006) 10 mg/Kg, q2w/q3w	834 patients 1 ^{re} /2 ^e ligne	68-74 % [1]	55 % [2]	50 % [3]	1. Robert, <i>NEJM</i> , 2015. 2. Schachter, <i>Lancet</i> , 2017. 3. ESMO, 2017.
Ipilimumab + nivolumab (CheckMate 067) Ipi 3 mg/Kg + nivo 1 mg/kg	945 patients 1 ^{re} ligne	73 % [4]	64 % [5]	58 % [5]	4. Larkin, <i>NEJM</i> , 2015. 5. Woldchok, <i>NEJM</i> , 2017.
Dabrafénib + tramétinib (COMBI-D)	423 patients 1 ^{re} ligne	74 % [6]	52 % [7]	44 % [7]	6. Long, <i>NEJM</i> , 2014. 7. Long, <i>Ann Oncol</i> , 2017.

q2w = toutes les 2 semaines; q3w = ttes les 3 semaines; SG = survie globale.

Tableau III : Mélanome métastatique : actualisation des données publiées en 2017 (études Keynote 006, CheckMate 067, COMBI-D).

Populations	LDH élevées	Stades M1c	ECOG PS = 0	Naïfs	PDL1+	BRAF mutés	Métastases cérébrales
Pembrolizumab (Keynote 006)	32 %	65 %	67 %	66 %	80 %	36 %	10 %
Ipilimumab + nivolumab (CheckMate 067)	36 %	58 %	73 %	100 %	24 %	31,5 %	3,6 %
Dabrafénib + tramétinib (COMBI-D)	35 %	66 %	72 %	100 %	NA	100 %	?

Tableau IV : Mélanome métastatique : caractéristiques des populations (études Keynote 006, CheckMate 067, COMBI-D).

>>> Un premier élément de réponse concerne le pronostic des patients ayant arrêté prématurément l'immunothérapie pour toxicité immunitaire [15]. Une analyse poolée *post hoc* de 2 essais évaluant la combinaison IPI (3 mg/kg) + NIVO (1 mg/kg) chez 409 patients naïfs (CheckMate 069 et 067) s'est intéressée au pronostic des patients ayant arrêté la combinaison précocement à cause de la toxicité (n = 176 ; 43 %, dont 96 [23 %] en phase d'induction) comparativement aux patients sans toxicité limitante (n = 233). L'arrêt pour toxicité survenait avec une médiane de 1,5 mois. Avec un suivi minimum de 18 mois, les taux de réponse, la SSP et la survie globale n'étaient pas différents pour le groupe ayant arrêté pour toxicité par rapport aux autres patients, alors que ceux-ci avaient reçu le traitement plus longtemps. Les auteurs avancent l'hypothèse que la toxicité immunitaire est un marqueur de stimulation immunitaire, et donc de réponse anti-tumorale. À noter toutefois que les stades M1c et le taux de LDH élevé (de pronostic plus sombre) étaient légèrement sous-représentés dans la population ayant arrêté le traitement pour toxicité, ce qui peut déséquilibrer les résultats. Cette étude donne néanmoins des éléments rassurants pour nos patients parfois inquiets de suspendre ou arrêter leur immunothérapie du fait de sa toxicité.

>>> Un second élément de réponse consiste à savoir s'il existe un surrisque de toxicité sous anti-PD1 chez les patients ayant subi auparavant sous IPI + NIVO des EI immuns assez

significatifs pour motiver l'arrêt de la combinaison [16]. Une étude rétrospective portant sur 80 patients dans cette situation ensuite re-traités par anti-PD1 montre que 40 % d'entre eux feront un EI immun significatif (récurrent ou distinct de la toxicité initiale) et que 30 % arrêteront l'anti-PD1 à cause de ces effets immuns. Seulement 18 % des patients verront récidiver l'EI qui avait justifié l'arrêt de la combinaison, la colite semblant l'EI ayant la plus faible probabilité de récurrence (6 %), comparée aux hépatites (17 %), pancréatites ou atteintes pulmonaires. Lors du re-challenge par anti-PD1, on note un taux relativement élevé (21 %) d'EI cliniquement significatifs mais distincts de l'EI initial sous combinaison. Il faut néanmoins rester prudent car cette étude rétrospective ne prend en compte que les patients ayant bénéficié d'un re-challenge d'anti-PD1, donc pas les patients pour lesquels le re-challenge avait été exclu du fait d'une toxicité très menaçante.

● Que deviennent les patients répondeurs à l'arrêt des anti-PD1 après 2 ans de traitement ?

Contrairement à l'ipilimumab, les anti-PD1 n'ont pas été évalués avec une durée préétablie : ils sont généralement poursuivis tant qu'un bénéfice est observé (réponse ou stabilité). La question que tous les praticiens se posent désormais est : quand arrêter les anti-PD1 en cas de réponse partielle et de maladie non évolutive ? Un élément de réponse est apporté avec cette analyse présentée à l'ASCO sur le devenir des patients

inclus dans l'étude KEYNOTE 006 (qui avait démontré une claire supériorité du pembrolizumab sur l'ipilimumab) [12]. Sur les 556 patients traités par pembrolizumab, 104 (19 %) sont allés au terme du traitement de 2 ans. Avec un suivi médian de 9,7 mois après l'arrêt du pembrolizumab, 98 % des patients étaient encore vivants, avec persistance d'un bénéfice pour la plupart : 91 % des 104 patients n'avaient pas rechuté. La meilleure survie sans récurrence était obtenue pour les patients en réponse complète (95 %), contre 91 % pour les patients en réponse partielle et 83 % pour les patients avec une maladie stable. À noter qu'environ ¼ des patients sous pembrolizumab avaient reçu de l'IPI après la sortie d'étude. Bien que le recul soit court, ces données confortent l'idée d'une réponse durable des anti-PD1, même après leur arrêt, chez les patients ayant eu un bénéfice initial même partiel.

● La compilation des toxicités sous combinaison IPI + NIVO

Depuis la présentation en séance plénière à l'ASCO 2015 de l'étude pivot CheckMate 067 qui a permis la commercialisation de la combinaison ipilimumab (3 mg/kg) + nivolumab (1 mg/kg), les chiffres de toxicité sont maintenant bien établis. Reprises dans une revue récente [17], les données poolées d'essais testant la combinaison à la dose de l'AMM confirment que les EI sous combinaison sont plus fréquents, plus sévères et surviennent plus rapidement que sous monothérapie ipilimumab ou nivolumab (**tableaux V et VI**). Sous IPI

Effets indésirables (EI)	IPI + NIVO CheckMate 067/069 n = 407		NIVOLUMAB CheckMate 037/066/067 n = 787		IPILIMUMAB CheckMate 067/069 n = 3 57	
	Tous grades %	Grades 3-4 %	Tous grades %	Grades 3-4 %	Tous grades %	Grades 3-4 %
El liés au traitement	94,6	54,1	77,4	13,7	86,2	27,3
EI immuns	88	39,6	62	7,7	73,2	18,6
EI conduisant à l'arrêt	38,8		7,7		15,1	

Tableau V : Fréquence et retentissement des effets indésirables des immunothérapies : données poolées de 5 essais pivots (d'après [17]).

L'Année thérapeutique

Effets indésirables (EI)	IPI+NIVO Checkmate 067/069 n=407		NIVOLUMAB Checkmate 037 / 066 / 067 n=787		IPILIMUMAB Checkmate 067 / 069 n=357	
	Tous grades %	Grades 3-4 %	Tous grades %	Grades 3-4 %	Tous grades %	Grades 3-4 %
Peau (rash, prurit, vitiligo)	62	6,4	38,4	1,1	54,6	2,5
Diarrhée/colite	46,4	15,7	17,7	1,7	4	11,5
Endocrinologiques	29,7	4,9	10,8	0,6	11,8	2,5
Hépatiques	29	17,4	6,9	2,2	0,7	0,1
Pulmonaires	7,6	1,2	2	0,1	2,2	0,6
Rénaux	4,7	1,7	1,5	0,5	NR	NR

Tableau VI : Fréquence des effets indésirables immuns des immunothérapies : données poolées de 5 essais pivots (d'après [17]).

+ NIVO, on note 55 % d'EI sévères liés au traitement, avec un taux d'arrêt du traitement pour toxicité non négligeable de 39 % (contre 7,7 % pour le nivolumab et 15 % pour l'ipilimumab). Les EI le plus souvent responsables d'arrêt de traitement étaient la diarrhée (16 % de grade 3-4 sous combinaison) et l'hépatite (17 % de grade 3-4 sous combinaison).

Avec l'AMM et le développement de la combinaison dans d'autres tumeurs, le nombre de patients exposés à ces toxicités va naturellement augmenter. Le supplément d'*Ann Oncol* contemporain de l'ESMO 2017 reprenant les algorithmes de prise en charge des différentes toxicités des immunothérapies sera alors bien utile à tous.

● KEYNOTE 029 : l'autre combinaison anti-CTLA4 + anti-PD1

Le prix à payer pour l'efficacité de la combinaison IPI + NIVO est une toxicité nécessitant un réel apprentissage des équipes médicales. Depuis 2 ans, différentes stratégies d'optimisation de cette combinaison puissante sont étudiées, dont la réduction de la dose d'ipilimumab qui semble jouer un rôle clé dans cette mauvaise tolérance.

Dans une étude de phase Ib (cohorte d'expansion), 153 patients naïfs d'inhibiteur de *checkpoint* étaient traités en ouvert par pembrolizumab 2 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg (dose réduite par rapport à la combinaison IPI + NIVO), 4 cures espa-

cées de 3 semaines puis un entretien par pembrolizumab seul jusqu'à un maximum de 2 ans [18]. Avec un suivi médian de 17 mois, 72 % des patients ont pu recevoir les 4 cures pembrolizumab + IPI et 42 % restaient sous pembrolizumab. L'objectif principal de cette étude était la tolérance : 45 % des patients avaient eu au moins un EI sévère (grade 3-4) lié au traitement et 27 % avaient eu au moins un EI immun sévère. Les EI immuns les plus fréquents étaient l'hypothyroïdie (16 %), l'hyperthyroïdie (11 %), l'hypophysite (10 %), l'atteinte pulmonaire inflammatoire (10 %). Le taux de réponse objective était de 61 % (dont 15 % de réponses complètes) et le taux de survie globale à 1 an était de 89 %. Il est utile de noter que la population de cette étude avait des caractéristiques plutôt favorables pour une phase précoce : – en 1^{re} ligne pour 87 % (seulement 10 % ayant eu une TC) ; – le taux de PDL1 positifs était de 83 % ; – 56 % des patients avaient un stade M1C et seulement 25 % des LDH élevées.

Cette étude de phase I semble conforter l'hypothèse que la réduction de la dose d'IPI (1 mg/kg au lieu de 3 mg/kg) associée au pembrolizumab permet de conserver une bonne efficacité, avec une toxicité jugée acceptable mais restant élevée par rapport à la monothérapie anti-PD1. D'autres modalités d'administration et de doses d'IPI (toutes les 6 ou 12 semaines), associé à un anti-PD1 sont en cours d'évaluation, aussi bien en situation adjuvante que métastatique.

● T-VEC : un OGM au secours des immunothérapies ?

Parmi les stratégies d'optimisation des anti-PD1, l'association au T-VEC est une piste sérieuse pour augmenter l'infiltrat T CD8 + tumoral. Le T-VEC (talimogene laherparepvec) est la première immunothérapie oncolytique injectable ayant obtenu une AMM aux États-Unis en 2015 sur la base d'un essai de phase III sur une population de mélanomes peu agressifs (étude OPTIM). Injecté directement dans la tumeur (cutanée ou ganglionnaire), le T-VEC est un herpès virus HSV1 génétiquement modifié pour diminuer sa pathogénicité et se répliquer sélectivement dans les cellules tumorales jusqu'à les lyser. Il y a alors libération d'antigènes tumoraux et de GM-CSF (qui augmente le recrutement des cellules dendritiques), d'où une stimulation de la réponse immunitaire anti-tumorale, non seulement locale mais aussi à distance. Très bien toléré (syndromes pseudo-grippaux modérés et douleurs au point d'injection), il s'est avéré efficace essentiellement dans les mélanomes locorégionaux lentement évolutifs. Il est désormais testé en association avec d'autres immunothérapies systémiques, comme l'ipilimumab ou le pembrolizumab.

Les premiers résultats de l'association IPI (3 mg/kg) + T-VEC (tous les 15 jours) dans une étude de phase Ib portant sur 19 patients (NTC017400297) avaient montré en 2016 des taux de réponse objective de 50 % (dont 22 % de RC) avec 26 % d'EI de grade 3-4.

Dans la phase II publiée en 2017, 198 patients étaient randomisés soit en IPI (3 mg/kg), soit en IPI + T-VEC [19]. Avec une évaluation en irRC (plus “favorable” que la méthode RECIST), une meilleure réponse était observée dans le bras IPI + T-VEC (39 % *versus* 18 % pour l’IPI seul ; $p = 0,002$). On n’observait toutefois pas de différence de SSP entre les 2 bras et les données de survie globale sont encore immatures. La fréquence des EI sévères était de 45 % pour la combinaison et de 35 % pour l’IPI seul.

L’association pembrolizumab (200 mg tous les 15 jours) + T-VEC a montré dans une belle étude de phase Ib publiée dans *Cell* [20] un taux de réponse de 62 % (dont 33 % de RC ; critères irRC) sur 21 mélanomes métastatiques, dont 43 % de stades peu avancés (IIIb/IIIc/IVM1a). Ces résultats très encourageants – bien que sur un effectif réduit et une population “favorable” – demandent à être confirmés dans un essai de phase III (pembrolizumab + T-VEC *versus* pembrolizumab + placebo) dont le recrutement vient de se terminer (essai MASTERKEY-NCT02263508). Toutefois, les données de recherche translationnelle (issues de biopsies multiples) de cette étude précoce confortent déjà l’idée que le T-VEC injectable est à même de modifier le micro-environnement tumoral pour potentialiser les effets de l’anti-PD1 (augmentation de l’infiltrat T CD8+, expression de PDL1, signature IFN γ , etc.)

Ces différents résultats, quoique précoces, confortent l’idée que l’association du T-VEC à une immunothérapie permettrait quasiment de doubler le taux de réponse de la monothérapie, au prix d’une augmentation de la toxicité qui ne semble pas limitante. Il faut néanmoins rester vigilants dans l’analyse de ces études où la présence de lésions injectables est requise, car le risque de sélection de maladies lentement progressives existe. Il convient donc de bien regarder les caractéristiques pronostiques des populations. L’association anti-PD1

+ T-VEC est également évaluée dans d’autres cancers, notamment ORL.

Microbiote : ces micro-organismes qui nous gouvernent...

Depuis 2015, nous savons que les micro-organismes qui nous habitent (peau, tube digestif et autres) et qui constituent le microbiote interagissent de façon importante avec notre système immunitaire, y compris dans sa fonction antitumorale. L’équipe de Gustave Roussy confirme certaines hypothèses précliniques sur une cohorte de 26 patients atteints de mélanome traités par ipilimumab, chez lesquels des prélèvements de selles étaient effectués prospectivement avant et tout au long du traitement, avec séquençage de l’ARN 16S [21]. On n’observait pas de modification notable de la flore sous IPI, sauf en cas de survenue de colite. Les auteurs retrouvent une association entre un certain phénotype microbiotique à la *baseline* et la réponse sous IPI (avec notamment une plus grande représentation de *Bacteroides* chez les patients peu répondeurs et sans colite) mais aussi chez les patients développant une colite (plus grande fréquence du genre *Firmicutes*). Même si nous ne contrôlons pas tous les facteurs qui influent sur la composition du microbiote, ces résultats sont très intéressants dans la recherche de marqueurs prédictifs de réponse ou de toxicité immune, qui manquent encore cruellement pour guider nos choix thérapeutiques.

CBC multiples, syndrome de Gorlin : que penser des schémas de prises intermittentes de vismodegib ?

Le vismodegib est le premier inhibiteur de Hedgehog ayant obtenu une AMM pour les carcinomes basocellulaires (CBC) localement avancés ou métastatiques ne relevant pas de la chirurgie ou de la radiothérapie. Son efficacité

dans les CBC multiples chez les patients atteints de syndrome de Gorlin-Goltz (ou naevomatose basocellulaire) avait été mise en évidence en 2012, mais avec un taux d’arrêt du traitement pour EI supérieur à 50 %, ce qui est problématique dans une maladie génétique, donc chronique. Afin d’améliorer l’observance, deux schémas d’administration discontinue de vismodegib ont été testés dans une étude de phase II multicentrique chez des patients porteurs de CBC multiples (dont 37 % avec syndrome de Gorlin). 229 patients ont été randomisés en double aveugle dans 2 bras pendant 73 semaines [22] :

– bras A : vismodegib 150 mg/j en continu pendant 3 mois, puis alternance de périodes de 2 mois sous placebo et de 3 mois sous vismodegib ;

– bras B : vismodegib 150 mg/j pendant 6 mois, puis alternance de périodes de 2 mois sous placebo et de 2 mois sous vismodegib.

En intention de traiter, le pourcentage moyen de réduction du nombre de CBC par rapport à la *baseline* était de 62 % dans le bras A et de 54 % dans le bras B (différence non significative, sauf pour le sous-groupe de patients sans syndrome de Gorlin). Seulement 52 % des patients ont pu compléter les 73 semaines de traitement prévues. Le profil d’EI était similaire entre les 2 bras en termes de crampes (A : 72,8 % ; B : 82,3 %), dysgueusie (A : 65,8 % ; B : 66,4 %) ou alopécie (A : 63,2 % ; B : 64,6 %), mais le taux d’arrêt prématuré était supérieur dans le bras B : 50 % contre 44 % dans le bras A, majoritairement pour cause de tolérance. Un EI lié au traitement de grade ≥ 3 était rapporté chez 30 % des patients, soit un chiffre inférieur à l’étude STEVIE (CBC localement avancés), qui était de 44 %. L’article ne mentionne pas le taux de “rechute” des CBC traités à l’arrêt du traitement, ni bien sûr le risque potentiel de développement de résistance ou de développement de carcinomes épidermoïdes cutanés sous traitement, qui sont des préoccupations non négligeables au quotidien.

I L'Année thérapeutique

■ Lymphomes T cutanés

Les lymphomes T cutanés (LTC) constituent un groupe de lymphomes rares, très hétérogènes par leur présentation et leur pronostic, avec un fort impact sur la qualité de vie. Les inhibiteurs des histones déacétylases (vorinostat, romidepsine) sont approuvés par la FDA mais pas en Europe. Ils sont disponibles en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Parmi les anticorps monoclonaux innovants qui devraient prochainement obtenir une AMM, on notera particulièrement le brentuximab vedotin et le mogamulizumab.

Le brentuximab vedotin (BV) est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD30 conjugué à un agent cytotoxique antimicrotubule provoquant une apoptose cellulaire, très efficace dans les lymphomes de Hodgkin et les lymphomes anaplasiques à larges cellules (ALCL). Dans les études de phase II sur divers LTC (y compris la papulose lymphomatoides), les taux de réponse se situaient aux alentours de 70 %, avec des résultats un peu moins bons dans les mycosis fongicoïde (MF) et syndromes de Sézary (SS). Une étude de phase III publiée en 2017 dans *The Lancet* [23] comparait le BV (perfusion tous les 21 jours) à un traitement conventionnel (méthotrexate ou bexarotène) dans des LTC CD30+ préalablement traités : 97 MF et 31 ALCL primitivement cutanés (pc-ALCL). Le taux de réponse pour le BV était de 56 % contre 12 % pour le comparateur conventionnel. Le taux d'EI sévères était de 41 % sous BV, le principal EI limitant étant la neuropathie sensitive, retrouvée dans plus de 65 % des cas.

CCR4 est une chémokine surexprimée dans certains lymphocytes tumoraux et dans les T régulateurs. Le mogamulizumab (Moga) est un anticorps monoclonal anti-CCR4 qui augmente la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Il avait déjà montré une particulière efficacité sur la com-

posante circulante de lymphomes T très agressifs. Une étude de phase III présentée en décembre 2017 à l'ASH [24] a montré une nette supériorité du Moga sur le vorinostat chez 372 MF ou SS prétraités, à la fois en termes de SSP (7,7 mois contre 3,1 mois), de taux de réponse objective (28 % contre 4,8 %) et d'amélioration de la qualité de vie. Le taux de réponse était encore meilleur dans les SS (37 %) et les principaux EI étaient un rash cutané et des réactions lors de la perfusion.

La révolution qu'a connue le mélanome avec les anticorps monoclonaux est peut-être en passe d'arriver pour les LTC pour lesquels on manquait cruellement de traitements efficaces et bien tolérés.

BIBLIOGRAPHIE

1. GERSHENWALD JE, SCOLYER RA, HESS KR *et al.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 2017;67:472-492.
2. FARIES MB, THOMPSON JF, COCHRAN AJ *et al.* Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*, 2017;376:2211-2222.
3. WEBER J, MANDALA M, DEL VECCHIO M *et al.* Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*, 2017;377:1824-1835.
4. LONG GV, HAUSCHILD A, SANTINAMI M *et al.* Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*, 2017;377:1813-1823.
5. DUMMER R, SCHADENDORF D, ASCIERTO PA *et al.* Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:435-445.
6. VALPIONE S, CARLINO MS, MANGANA J *et al.* Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer Oxf Engl*, 2018;91:116-124.
7. SCHREUER M, JANSEN Y, PLANKEN S *et al.* Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:464-472.
8. DAVIES MA, SAIAG P, ROBERT C *et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:863-873.
9. PARAKH S, PARK JJ, MENDIS S *et al.* Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *Br J Cancer*, 2017;116:1558-1563.
10. ARASARATNAM M, HONG A, SHIVALINGAM B *et al.* Leptomeningeal melanoma-A case series in the era of modern systemic therapy. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018;31:120-124.
11. ASCIERTO PA, DEL VECCHIO M, ROBERT C *et al.* Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:611-622.
12. SCHACHTER J, RIBAS A, LONG GV *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet Lond Engl*, 2017;390:1853-1862.
13. WOLCHOK JD, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R *et al.* Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2017;377:1345-1356.
14. LONG GV, FLAHERTY KT, STROYAKOVSKIY D *et al.* Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*, 2017;28:1631-1639.
15. SCHADENDORF D, WOLCHOK JD, HODI FS *et al.* Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol*, 2017;35:3807-3814.
16. POLLACK MH, BETOF A, DEARDEN H *et al.* Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol*, 2018;29:250-255.

17. HASSEL JC, HEINZERLING L, ABERLE J *et al.* Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev*, 2017;57:36-49.
18. LONG GV, ATKINSON V, CEBON JS *et al.* Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:1202-1210.
19. CHESNEY J, PUZANOV I, COLLICHIO F *et al.* Randomized, Open-Label Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Talimogene Laherparepvec in Combination With Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Patients With Advanced, Unresectable Melanoma. *J Clin Oncol*, 2017;JCO2017737379.
20. RIBAS A, DUMMER R, PUZANOV I *et al.* Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. *Cell*, 2017;170:1109-1119.e10.
21. CHAPUT N, LEPAGE P, COUTZAC C *et al.* Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*, 2017;28:1368-1379.
22. DRÉNO B, KUNSTFELD R, HAUSCHILD A *et al.* Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017;18:404-412.
23. 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 Lond Engl*, 2017;390:555-566.
24. Mogamulizumab Tops Standard of Care for CTCL. *Cancer Discov*, 3 janv 2018;

Les auteurs ont déclaré les conflits d'intérêts suivants: BMS, ROCHE (consultant); BMS, ROCHE, GSK/Novartis, MSD (support for travel/congress); BMS, ROCHE-Genentech, GSK, Amgen, GSK/Novartis, MSD, Merck-Serono, AstraZeneca (clinical trials).

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?



H. AUBERT

Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU de NANTES.

Ce “quoi de neuf en dermatologie pédiatrique” est une sélection des articles parus en 2017 dans le domaine de la dermatologie pédiatrique.

Malformations et tumeurs vasculaires

1. Propranolol et développement neuropsychologique

Le traitement par propranolol a révolutionné la prise en charge des hémangiomes infantiles (HI) ces 10 dernières années. Le propranolol franchissant la barrière hémato-méningée, une discussion est en cours depuis plusieurs années pour déterminer s'il pourrait y avoir des conséquences sur le développement neurologique et psychologique des enfants traités. Dans cette étude hollandaise à propos de 27 enfants âgés de 6,1 à 7,6 ans, ayant été traités par propranolol

pour un hémangiome infantile pendant au moins 6 mois, les parents ont rempli des questionnaires pour évaluer les comportements de leur enfant [1]. Un seul enfant avait des scores anormaux. En moyenne, un traitement plus long était significativement corrélé avec moins de troubles de l'attention et avec de meilleures fonctions exécutives. Cette étude est rassurante concernant le développement des enfants traités par propranolol pour un HI.

2. Le traitement des malformations lymphatiques

Le traitement des malformations lymphatiques (ML) reste difficile et nécessite souvent une prise en charge multidisciplinaire associant, en fonction des cas, radiologie interventionnelle, chirurgie selon les équipes, le traitement médical de ces malformations étant encore non consensuel. Le sirolimus et le sildénafil ont montré une certaine efficacité.

Une étude californienne rapporte le suivi à long terme de 10 enfants traités pour une ML par sildénafil [2]. Ces enfants étaient âgés en moyenne de 8 ans, le traitement avait duré en moyenne 9 mois et le suivi moyen après arrêt du traitement était de 4 ans. Tous les enfants ont eu un bénéfice au traitement (diminution de la taille, de la tension de la ML) et 6 ont eu une autre intervention (sclérothérapie, sirolimus, chirurgie). Les résultats de ce traitement sont donc assez limités. Cette étude ne permet pas d'évaluer précisément le bénéfice apporté par le traitement.

Un autre traitement prometteur dans la prise en charge des ML est le sirolimus.

L'équipe de Barcelone rapporte 2 cas d'enfants présentant des ML microkystiques avec atteinte superficielle et exsudative ayant été traités par sirolimus topique [3]. Dans les 2 cas, les résultats sont intéressants avec réduction de la lésion et surtout arrêt de l'écoulement. Le sirolimus topique est donc une piste thérapeutique intéressante pour la prise en charge des ML superficielles.

3. Le syndrome CM-AVM2

Le syndrome CM-AVM (malformations capillaires et malformations artério-veineuses) se présente par des malformations capillaires (MC) multiples entourées d'un halo anémique pouvant être associées à des malformations artério-veineuses (MAV) (dans environ 30 % des cas). Ce syndrome CM-AVM était classiquement associé à une mutation du gène *RASA1*. De nombreux patients avec un tableau clinique de CM-AVM n'avaient cependant pas de mutation identifiée dans le gène *RASA1*. L'équipe belge de Louvain a mis en évidence chez ces patients une mutation dans le gène *EPHB4*. Ces patients avec mutation *EPHB4* présentent également des MC avec halo anémique, des MAV (mais moins fréquentes) et des télangiectasies, ce tableau pouvant mimer le syndrome des télangiectasies hémorragiques héréditaires (Rendu-Osler) (*fig. 1*) [4].

4. Le signe du collier de cheveux

Le signe du collier de cheveux (*fig. 2*) ou de la touffe de cheveux se traduit par des signes cliniques évocateurs d'une anomalie neuroectodermique sous-jacente. L'étude de Didier Bessis est la série la



Fig. 1 : Malformation capillaire avec halo anémique et télangiectasies dans le cadre d'un syndrome CM-AVM.



Fig. 2 : Aplasie cutanée avec signe du collier de cheveux.

plus importante de cas (78) rapportés à ce jour permettant de préciser les anomalies associées à ces signes cliniques [5]. Parmi les 78 enfants, 56 ont bénéficié d'une imagerie par IRM. Cet examen a mis en évidence une anomalie dans 23 cas : défaut osseux (30,4 %), communication avec le système nerveux central (28,6 %), malformation veineuse (25 %), anomalie du système nerveux central (SNC) (12,5 %). Après intervention, une hétérotopie méningée était identifiée dans 34,6 % des cas.

■ Dermatite atopique

En termes de traitement de la dermatite atopique (DA) de l'enfant, pas encore de biothérapie mais quelques nouvelles données concernant des traitements connus.

Le crisaborole, non commercialisé en France, est un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 topique dont l'efficacité est modérée. Des données de tolérance à

long terme ont été publiées [6]. La tolérance à long terme est bonne, avec survenue dans de rares cas de douleur au site d'application et de surinfection.

Concernant les dermocorticoïdes, les auteurs de cette étude britannique ont analysé qualitativement le contenu de forums sur internet à propos des dermocorticoïdes. Il en ressort de nombreuses croyances et surtout un manque d'informations précises et une grande confusion sur l'utilisation de ces traitements [7]. Cette étude est intéressante car elle analyse une source d'information importante pour les patients. Les auteurs concluent sur le fait que la grande confusion exprimée en ligne suggère la nécessité de donner des conseils précis sur l'utilisation des dermocorticoïdes, et de pouvoir répondre aux interrogations des parents et des soignants après la consultation en les orientant vers des sources de données fiables. Une revue systématique sur la corticophobie a été réalisée, confirmant les données connues sur ce phénomène : fréquence importante, retentissement sur l'adhésion au traitement [8].

Concernant les traitements systémiques, une étude égyptienne de 2013 avait montré une bonne efficacité du méthotrexate *versus* Néoral chez l'enfant. En 2017, une équipe irlandaise rapporte son expérience à propos de 47 enfants traités par méthotrexate dans le cadre d'une dermatite atopique. Même

si le critère d'évaluation est contestable (IGA), les résultats sont tout de même favorables avec surtout un bon profil de tolérance [9].

Chang *et al.* ont rapporté une étude à propos de 842 enfants rapprochant les profils de réponse au traitement à la génétique [10]. Des variations du génotype filaggrine et TSLP ont été associées à des différences dans la survenue de périodes de rémission des symptômes, de l'utilisation d'inhibiteur de la calcineurine topique et de l'utilisation de dermocorticoïdes. Les patients avec mutation du gène de la filaggrine homozygotes et hétérozygotes composites avaient moins de rémissions cliniques et utilisaient plus de dermocorticoïdes, alors que les patients TSLP rs1898671 homozygotes utilisaient moins d'inhibiteurs de la calcineurine topique.

Il a également été montré que les patients DA avec mutation de la filaggrine étaient plus souvent colonisés par le staphylocoque doré (SA), avec une prévalence accrue de SA avec le complexe clonal de type 1, suggérant que les interactions peau/microbiome et les différences clonales de *S. aureus* sont des déterminants importants de la colonisation de la peau des patients atopiques [11].

Deux études se sont intéressées à l'eczéma de contact chez les enfants atopiques. La question de la sensibilisation de contact est débattue depuis longtemps. Une revue de la littérature est parue à ce sujet [12]. Les auteurs concluent que l'allergie de contact est un problème commun chez les enfants atteints de DA. Les enfants atteints de la DA semblent être plus à risque de sensibilisation à certains allergènes, y compris les métaux et les composants des produits d'hygiène cutanée et émoullients. Comme les émoullients font partie du traitement de la DA, il faut privilégier les produits sans parfum, avec le moins de composants possible et avec des conservateurs ayant un faible potentiel de sensibilisation.

I L'Année thérapeutique

En effet, dans cette étude qui compare les résultats des *patch tests* entre enfants atteints de DA et enfants sans DA, beaucoup d'allergènes communs – tels que *fragrance mix*, baume du Pérou, bacitracine, formaldéhyde ou propylène glycol – ont été trouvés dans des proportions similaires dans les 2 groupes. Néanmoins, les patients avec DA avaient des profils de réaction différents de ceux sans DA, avec une fréquence accrue de réactions au cocamidopropyl bétaïne, à l'alcool de laine, au pivalate de tixocortol et au parthénolide. Ces composants peuvent être retrouvés dans les préparations appliquées régulièrement chez les patients atopiques. Les patients avec DA avaient moins de tests positifs pour la méthylisothiazolinone, le cobalt et le dichromate de potassium [13].

■ Psoriasis de l'enfant

Le psoriasis débute dans l'enfance dans 1/3 des cas environ. Il a été montré que les enfants atteints de psoriasis étaient plus souvent en surpoids ou obèses par rapport aux enfants non atteints. En 2017, des recommandations ont été publiées pour la recherche de comorbidités associées chez les enfants atteints de psoriasis [14]:

- recherche de surpoids à partir de 2 ans;
- recherche de diabète tous les 3 ans si surpoids et association à d'autres facteurs de risque de diabète, ou si obésité;
- bilan lipidique entre 9 et 11 ans et, entre 17 et 21 ans, prise de la tension artérielle 1 fois par an;
- recherche d'une hépatopathie stéatosique non alcoolique une fois par an (ALAT à partir de 9 ans) en cas de diabète, obésité ou surpoids, dyslipidémie ou syndrome d'apnée du sommeil;
- recherche de maladie inflammatoire de l'intestin, de syndrome des ovaires polykystiques et de rhumatisme psoriasique sur point d'appel clinique;
- recherche de dépression, de conduites addictives à partir de 11 ans, évaluation régulière de la qualité de vie par questionnaire.

Une étude contrôlée a étudié l'efficacité de l'adalimumab *versus* méthotrexate chez l'enfant et l'adolescent. L'adalimumab est significativement plus efficace que le méthotrexate en termes de PASI 75 à la semaine 16 [15].

■ Pelade de l'enfant

La prise en charge de la pelade de l'enfant reste difficile. Des recommandations sont parues pour préciser la nécessité de la réalisation d'un bilan thyroïdien chez ces enfants à partir d'une série de 298 patients sur 8 ans. Les auteurs recommandent un dépistage de la fonction thyroïdienne de routine chez les patients présentant une pelade en association avec une trisomie 21, des antécédents familiaux d'atopie, des antécédents familiaux de dysthyroïdie ou des signes cliniques évocateurs (goitre) [16].

Une étude rapporte l'utilisation d'un inhibiteur de Janus Kinase sous forme topique chez 6 enfants, avec une repousse partielle chez 4 d'entre eux [17].

■ Pyoderma gangrenosum

Le *Pyoderma gangrenosum* (PG) est une dermatose neutrophilique rare de l'enfant. Dans cette étude rétrospective, 13 cas de PG étaient analysés: 9 étaient associés à une pathologie, 7 à une maladie de Crohn, 1 à une arthrite juvénile idiopathique et 1 à un syndrome arthrite pyogénique, PG et acné (syndrome PAPA). Les patients étaient traités par corticothérapie générale dans 62 % des cas [18].

■ Sirolimus topique et angiofibromes

L'efficacité du sirolimus topique en préparation est connue depuis plusieurs années sur la description de cas cliniques. Cette étude randomisée japonaise *versus* placebo confirme cette efficacité à propos toutefois d'un faible

effectif de patients (36) [19]. La concentration optimale semble être de 0,2 %.

Le phénotype associé à une mutation *GNAQ/GNA11* pourrait dépendre de l'origine ethnique des patients

Une mutation activatrice post-zygotique des gènes *GNAQ* et *GNA11* est rapportée dans les phacomatoses pigmento-vasculaires. Une mutation du gène *GNAQ* a également été rapportée dans des malformations capillaires et le syndrome de Sturge-Weber, mais aussi dans le contexte de tâches mongoloïdes extensives et persistantes (mélanocytose dermique extensive). Les mutations identifiées sont presque exclusivement situées dans le codon 183. Comment une même mutation peut-elle donner parfois des anomalies vasculaires, dans d'autres cas des anomalies pigmentaires et dans d'autres cas encore une association des deux? Dans cette lettre, les auteurs suggèrent que le phénotype associé à une mutation *GNAQ/GNA11* pourrait dépendre de l'origine ethnique des patients avec des anomalies pigmentaires plus fréquentes chez les patients dont la peau est plus foncée. Ces variations pourraient être en lien avec le gène *MC1R* récepteur de la protéine G [20].

■ Mutation de *BAP1*

Les mutations germinales de *BAP1* sont associées au mélanome uvéal, au mésothéliome, mais aussi au mélanome et au carcinome rénal. Les patients atteints de mutation germinale de *BAP1* présentent au plan cutané des tumeurs intradermiques papuleuses, brunes à rosées bien limitées avec, sur le plan histologique, la présence de mélanocyte épithélioïde avec morphologie spitzoïde, et une perte d'expression de *BAP1* par les mélanocytes en immunohistochimie. Cet article rapporte 8 nouvelles familles atteintes d'une mutation somatique de *BAP1* (transmission autosomique domi-

nante) pour lesquelles le diagnostic a été fait à partir des lésions cutanées qui apparaissent avant les tumeurs solides, montrant l'importance du dermatologue dans le diagnostic de cette affection [21].

■ Lésions mélanocytaires

Cette étude relative aux caractéristiques du mélanome de type SSM à propos de 84 cas pédiatriques montre que celles-ci sont identiques à celles de l'adulte : indice de Breslow, indice mitotique, caractéristiques moléculaires. Parmi ces 84 cas, seuls 5 étaient de début pré-pubertaire. En revanche, le mélanome de type SSM pédiatrique survenait sur un nævus préexistant dans 80 % des cas *versus* 30 % chez l'adulte [22]. Les auteurs ne précisent pas si le nævus était congénital ou non (seuls les mélanomes sur nævus congénitaux [NC] moyens et géants étaient exclus).

L'équipe du Dr Kinsler rapporte son expérience à propos d'une cohorte de 448 NC sur 25 ans. 10 mélanomes étaient survenus, soit une incidence du mélanome dans l'enfance de 2,2 % (0-16 ans). La survenue d'un mélanome n'était rapportée que chez les enfants avec NC multiples ou NC avec une taille projetée adulte (TPA) de plus de 60 cm. L'incidence du mélanome s'élevait à 8 % pour les NC de TPA > 60 cm, et de 1 % pour les autres. Le mélanome était plus fréquent si une anomalie du système nerveux central était associée (12 %), 7 des 10 mélanomes étaient à point de départ neurologique. L'âge du décès des 10 mélanomes était en moyenne de 3,9 ans (médiane 2,3 ans) [23]. La limite majeure est sans doute le biais de recrutement des patients de cette cohorte.

Dans une publication très détaillée, V. Kinsler rapporte une explication sur les différents schémas de nævus congénitaux : le schéma classique, dit segmentaire, à partir de mélanocytes dérivés de la crête neurale le long des feuillet ectodermiques avec atteintes des struc-

tures épidermiques, et le schéma "non segmentaire" de forme circulaire avec diffusion symétrique à partir de la ligne médiane, possibilité de satellites et migration mésodermique des mélanocytes, ce qui explique leur localisation dermique (sans atteinte des structures dérivées de l'épiderme comme le mamelon, les lèvres, les paupières) [24].

■ Lymphome B cutané de la zone marginale

Cette entité est bien connue chez l'adulte et très rare chez l'enfant. Cette série rapporte la description de 11 enfants âgés en moyenne de 16 ans présentant un lymphome B de la zone marginale. Les auteurs rapportent que les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et évolutives de la forme à début pédiatrique sont similaires à celle de l'adulte [25].

■ Télédermatologie

Il est évidemment de plus en plus fréquent de recevoir des photographies prises par un smartphone que les patients nous adressent par mail ou apportent au moment de la consultation. Il n'est pas toujours facile de faire un diagnostic, les photos sont souvent de mauvaise qualité. Dans cette étude prospective à propos de 40 patients, le diagnostic fait à partir de la photographie était le même que celui fait pendant la consultation dans 83 % des cas, et dans 89 % des cas lorsque les parents avaient reçu des instructions pour améliorer la qualité des photographies (la différence n'était pas significative) [26]. Cet outil est utile en pratique clinique quotidienne, même si la problématique liée à la télédermatologie n'est pas complètement résolue. En matière de dermatologie pédiatrique, la clinique reste essentielle même si les photographies envoyées par les parents ou les médecins peuvent parfois permettre une meilleure orientation des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. MOYAKINE AV, SPILLEKOM-VAN KOULIL S, VAN DER VLEUTEN CJM. Propranolol treatment of infantile hemangioma is not associated with psychological problems at 7 years of age. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:105-108.
2. TU JH, TAFOYA E, JENG M *et al*. Long-Term Follow-Up of Lymphatic Malformations in Children Treated with Sildenafil. *Pediatr Dermatol*, 2017;34:559-565.
3. GARCÍA-MONTERO P, DEL BOZ J, SANCHEZ-MARTÍNEZ M *et al*. Microcystic Lymphatic Malformation Successfully Treated With Topical Rapamycin. *Pediatrics*, 2017;139.
4. AMYERE M, REVENCU N, HELAERS R *et al*. Germline Loss-of-Function Mutations in EPHB4 Cause a Second Form of Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM2) Deregulating RAS-MAPK Signaling. *Circulation*, 2017;136:1037-1048.
5. BESSIS D, BIGORRE M, MALISSEN N *et al*. The scalp hair collar and tuft signs: A retrospective multicenter study of 78 patients with a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:478-487.
6. EICHENFIELD LF, CALL RS, FORSHA DW *et al*. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:641-649.e5.
7. TEASDALE EJ, MULLER I, SANTER M. Carers' views of topical corticosteroid use in childhood eczema: a qualitative study of online discussion forums. *Br J Dermatol*, 2017;176:1500-1507.
8. LI AW, YIN ES, ANTAYA RJ. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*, 2017;153:1036-1042.
9. DVORAKOVA V, O'REGAN GM, IRVINE AD. Methotrexate for Severe Childhood Atopic Dermatitis: Clinical Experience in a Tertiary Center. *Pediatr Dermatol*, 2017;34:528-534.
10. CHANG J, MITRA N, HOFFSTAD O *et al*. Association of Filaggrin Loss of Function and Thymic Stromal Lymphopoietin Variation With Treatment Use in Pediatric Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2017;153:275-281.
11. CLAUSEN ML, EDSLEV SM, ANDERSEN PS *et al*. Staphylococcus aureus colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. *Br J Dermatol*, 2017;177:1394-1400.

I L'Année thérapeutique

12. SIMONSEN AB, JOHANSEN JD, DELEURAN M *et al.* Contact allergy in children with atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2017;177:395-405.
13. JACOB SE, MCGOWAN M, SILVERBERG NB *et al.* Pediatric Contact Dermatitis Registry Data on Contact Allergy in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2017;153:765-770.
14. OSIER E, WANG AS, TOLLEFSON MM *et al.* Pediatric Psoriasis Comorbidity Screening Guidelines. *JAMA Dermatol*, 2017;153:698-704.
15. PAPP K, THAÇI D, MARCOUX D *et al.* Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*, 2017;390:40-49.
16. PATEL D, LI P, BAUER AJ *et al.* Screening Guidelines for Thyroid Function in Children With Alopecia Areata. *JAMA Dermatol*, 2017;153:1307-1310.
17. BAYART CB, DENIRO KL, BRICHTA L *et al.* Topical Janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:167-170.
18. SCHOCH JJ, TOLKACHJOV SN, CAPPEL JA *et al.* Pediatric Pyoderma Gangrenosum: A Retrospective Review of Clinical Features, Etiologic Associations, and Treatment. *Pediatr Dermatol*, 2017;34:39-45.
19. WATAYA-KANEDA M, NAKAMURA A, TANAKA M *et al.* Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex?: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2017;153:39-48.
20. POLUBOTHU S, KINSLER VA. The ethnic profile of patients with birthmarks reveals interaction of germline and postzygotic genetics. *Br J Dermatol*, 2017;176:1385-1387.
21. HAUGH AM, NJAUW CN, BUBLEY JA *et al.* Genotypic and Phenotypic Features of BAP1 Cancer Syndrome: A Report of 8 New Families and Review of Cases in the Literature. *JAMA Dermatol*, 2017;153:999-1006.
22. VERZÌ AE, BUBLEY JA, HAUGH AM *et al.* A single-institution assessment of superficial spreading melanoma (SSM) in the pediatric population: Molecular and histopathologic features compared with adult SSM. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:886-892.
23. KINSLER VA, O'HARE P, BULSTRODE N *et al.* Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*, 2017;176:1131-1143.
24. KINSLER VA, LARUE L. The patterns of birthmarks suggest a novel population of melanocyte precursors arising around the time of gastrulation. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018;31:95-109.
25. AMITAY-LAISH I, TAVALLAEE M, KIM J *et al.* Paediatric primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: does it differ from its adult counterpart? *Br J Dermatol*, 2017;176:1010-1020.
26. O'CONNOR DM, JEW OS, PERMAN MJ *et al.* Diagnostic Accuracy of Pediatric Teledermatology Using Parent-Submitted Photographs: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2017;153:1243-1248.

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

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?



C. BEYLOT
Professeur émérite de Dermatologie de l'Université de Bordeaux.

Cette année encore, l'actualité est dominée par les injectables, surtout les fillers, avec des articles détaillant leur usage et les raffinements techniques de leur utilisation dans telle ou telle localisation. Beaucoup de publications insistent de plus en plus sur le risque d'injection accidentelle intra-artérielle des fillers. Le moyen le plus sûr d'éviter ou de limiter ces accidents – nécrose cutanée, perte de la vision – est une bonne connaissance de l'anatomie et en particulier des trajets artériels. La hyaluronidase, enfin disponible en France, permettra aussi de limiter les nécroses, mais son utilisation reste beaucoup plus aléatoire en cas d'accident oculaire.

Les nouveautés au sujet de la toxine botulique concernent surtout ses indications en pathologie, de plus en plus nombreuses, mais que nous n'évoquons pas dans cet article qui concerne l'esthétique. Il y a cependant toujours

des progrès et des variantes dans son utilisation esthétique dont nous verrons un exemple à propos de la partie supérieure du platysma.

■ Les techniques

1. Fillers

>>> Un guide pratique, à la fois simple, clair et détaillé, très bien illustré, basé sur la connaissance de l'anatomie pour optimiser l'utilisation des injectables au niveau du visage

De Maio *et al.* [1] rapportent le Consensus de l'Alliance pour le Futur en Esthétique en 3 articles au texte très détaillé, accompagnés de schémas cliniques et anatomiques remarquables. Car il est vrai qu'une connaissance parfaite de l'anatomie et des zones à risque [2] est indispensable pour injecter des fillers et, actuellement, de nombreux articles mettent en garde contre le risque vasculaire des injections de fillers. Un supplément numérique permet de voir plus précisément comment sont réalisées les injections.

Les auteurs n'ont travaillé pour cet article qu'avec des produits Allergan, donc avec la gamme d'acide hyaluronique [AH] de ce laboratoire, et pour la toxine botulique (TB) avec l'*onabotulinum toxin A*. Pour chaque localisation, ils indiquent l'AH utilisé, le volume ou les unités à injecter, le calibre des aiguilles ou des canules adaptées.

De Maio insiste sur le fait qu'il faut injecter peu et lentement, avec précaution, après aspiration, bien que celle-ci ne soit

pas totalement fiable pour s'assurer que l'on n'est pas dans un vaisseau.

Pour chaque niveau du visage, la difficulté est indiquée :

- au tiers supérieur, le traitement des rides dynamiques est considéré comme du niveau 1, alors que l'injection de fillers demande plus d'expérience ;
- au tiers moyen, pour la volumétrie et le "contouring", les fillers sont aussi de niveau 2. Les auteurs insistent sur le risque artériel au niveau et à proximité du nez, cette région nécessitant pour eux une formation spécifique. La TB a peu d'indications au tiers moyen ;
- le tiers inférieur est encore une zone de niveau 2 pour les fillers qui doivent être utilisés en priorité, avant la TB, car ils restructurent la région et soutiennent les tissus. Il ne faut pas négliger le menton et la ligne mandibulaire, importants pour l'harmonie du visage.

Il est impossible de résumer ici en quelques lignes ces 3 articles et de décrire la technique au niveau de tous les sites d'injection. J'ai donc choisi de détailler et d'illustrer seulement un exemple, celui du comblement de la perte de volume temporal (**fig. 1**), dans lequel les auteurs recommandent l'injection par voie profonde, par Voluma ou Ultra Plus. La zone où il faut piquer est celle où la perte de volume est la plus nette, 1 cm en arrière de la crête temporale et 1 cm au-dessus du rebord orbitaire latéral (**en bleu sur la figure 1A, en jaune sur la figure 1B**). Cette zone est relativement avasculaire, assez loin de l'artère et de la veine temporales superficielles, bien plus postérieures, mais un peu plus proche (juste en arrière de la zone 1) des artères et des veines temporales profondes qui sont de

I L'Année thérapeutique



Fig. 1 : A : zone d'introduction de l'aiguille, en bleu pour le comblement temporal profond, en jaune pour l'injection complémentaire au-dessus de l'arche fronto-zygomatique. B : vascularisation de la région temporale. C : comblement temporal profond. D : on pince la peau pour l'injection complémentaire au-dessus du sourcil. La pression du doigt inférieur empêche la fuite du filler vers la paupière supérieure. D'après [1].

faible calibre à ce niveau. L'aiguille est introduite perpendiculairement à l'os et, après aspiration, on injecte lentement, en préperiosté, 0,5 à 1 mL pour une perte de volume modérée et jusqu'à 2 mL si elle est sévère. Une pression modérée est exercée à la lisière d'implantation des cheveux avec l'index de la main libre pour ne pas laisser fuir et gaspiller l'AH sous le cuir chevelu. Après l'injection, une compression douce est effectuée pendant plusieurs minutes au cas où une veine profonde aurait été touchée, puis un massage pour répartir et modeler le filler. Dans les 24 à 48 heures qui suivent, une congestion visible du réseau veineux superficiel temporal est possible.

Certains associent une seconde injection au site 2 (**en bleu sur la figure 1**), au-dessous de la zone 1, le long de l'arche fronto-zygomatique. On pince légèrement la peau au niveau du sourcil et on pique un peu au-dessus de la queue du sourcil, l'aiguille dirigée de façon oblique antéro-interne et, après aspiration, on injecte profondément de façon linéaire rétrograde de

l'Ultra Plus. Pendant l'injection, l'appui du doigt inférieur empêche le filler d'aller vers la paupière supérieure. Enfin, on masse pour modeler le filler.

>>> L'hydrodissection au sérum physiologique : une nouvelle technique pour l'injection de CaHa au niveau du front

En fait, cette technique est une variante de celle des Carruthers [3] déjà exposée dans le "Quoi de neuf en dermatologie esthétique?" que j'avais écrit en 2016. Ces auteurs, avec un système de seringue à double contenant, mélangeaient l'AH à du sérum physiologique et de l'épinéphrine et injectaient à partir de 2 points latéraux, au tiers externe des sourcils et d'un point médian sous-glabellaire, en pinçant la peau et en la soulevant vers le haut pour entrer dans le plan sous-galéal.

Un auteur de Taïwan [4] présente 2 cas dans son article mais a l'expérience d'une centaine de cas avec cette technique pour laquelle il procède en 2 temps : il effectue d'abord l'hydrodissection saline en



Fig. 2 : Points d'insertion de la canule au-dessus de la partie externe des sourcils (**croix bleues**). La canule doit être de longueur suffisante pour atteindre de chaque côté toute la zone bleuée. En pointillé, la limite de la zone d'hydrodissection. Les zones plus petites limitées par un trait plein sont celles qui nécessitent le plus de filler. D'après [3].

introduisant, après anesthésie locale, une canule rigide au-dessus de la partie latérale externe du sourcil, qui répartit en 2 ou 3 bolus de chaque côté 1,5 mL de solution saline additionnée d'épinéphrine dans le plan sous-galéal, répartie par massage doux de façon à former une poche sous-galéale où 3 mL de calcium hydroxylapatite (CaHa) seront ensuite injectés facilement et modelés par massage (**fig. 2**). Dans cette zone sous-galéale, il y a un fin tractus fibreux qui peut gêner la progression de la solution saline et il faut donc un peu de force, mais sans excès, pour qu'elle se répartisse bien et que l'hydrodissection soit effective. Dans les suites immédiates, le patient ne doit pas masser intempestivement la zone traitée.

Les ecchymoses sont rares. Un œdème discret de la zone traitée est présent pendant 1 ou 2 jours mais il disparaît quand la résorption de la solution saline est complète. Les résultats sont satisfaisants sur le plan esthétique avec un discret bombement du front, d'aspect naturel, lisse et harmonieux, remplaçant la dépression qui existait auparavant, d'où un effet anti-vieillesse (**fig. 3**).

L'auteur préfère cette technique en 2 temps qui permet de mieux répartir le filler quand l'hydrodissection est préalablement effectuée. Il choisit le CaHa plutôt qu'un AH, dont il juge le positionnement moins stable, l'implant



Fig. 3 : Femme de 25 ans. **A, B, C :** avant traitement : squelettisation débutante ; malgré le jeune âge, le front est plat, avec une discrète concavité transversale au-dessus des sourcils. Creusement temporal modéré. **D, E, F :** après comblement par Radiesse après hydrodissection, le front est légèrement bombé, lisse et harmonieux. La patiente a aussi eu un comblement temporal. D'après [3].

d'AH s'intégrant moins bien aux tissus et pouvant se déplacer. Il utilise une canule rigide plutôt que souple, bien qu'elle soit moins maniable sur les zones frontales courbes, car les canules flexibles sont plus difficiles à positionner. La zone frontale est dangereuse sur le plan vasculaire, mais après leur émergence profonde au niveau du rebord orbitaire, les artères trochléaires et supraorbitaires, dans leur trajet frontal vers le haut, deviennent superficielles sous-cutanées et il y a peu de risque de les emboliser quand on injecte le filler en profondeur en zone sous-galéale.

>>> L'importance du menton dans l'équilibre et l'attractivité du visage

Dès l'âge de 35 ans débute la résorption osseuse mandibulaire qui s'accroît avec le vieillissement. Le menton perd en hauteur et en largeur, avec rétrusion, fermeture de l'angle labio-mentonnier et accentuation de ce sillon, angle cervico-mentonnier obtus. Les muscles de la région deviennent hypertoniques, majorant le vieillissement.

La place des fillers dans la correction des défauts minimes et moyens s'est accrue, alors que les procédures chirurgicales de correction de la rétrognéie ont nettement diminué (aux États-Unis, en 2016, seulement 16 668, soit 38 % de moins qu'en 2000, et la diminution se poursuit avec 4 % de moins qu'en 2015).

>>> Un article analyse la littérature et rapporte l'expérience des auteurs dans l'utilisation des fillers au niveau du menton [5].

● Caractéristiques anatomiques du menton

La peau est épaisse (2 à 2,5 mm), le tissu adipeux sous-jacent dense et très adhérent à la peau et aux muscles sous-jacents. De la superficie à la profondeur, il y a le DAO (*Depressor anguli oris*), le DLI (*Depressor labii inferioris*) dont les fibres sont intriquées avec la partie haute du platysma et le *mentalis*. Enfin, la mandibule est le support

osseux du menton. La vascularisation artérielle se fait par des branches de l'artère faciale (artère submentale donnant une collatérale verticale labio-mentale avec des terminaisons superficielles et profondes sous-musculaires, les artères labio-mentale et mentale cheminant sous le DAO).

● Évaluation esthétique

De nombreux patients n'ont pas conscience qu'ils ont une rétrusion du menton et il est fréquent qu'ils le découvrent à l'occasion d'une demande de rhinoplastie ou après une volumétrie du tiers moyen du visage. Or, la correction de cette rétrusion du menton est importante pour l'harmonie des proportions faciales. Des photographies seront prises, mais c'est surtout sur le profil que portera l'analyse esthétique. Diverses échelles d'évaluation ont été proposées. Les auteurs proposent de retenir les plus simples (**fig. 4**) :

- y a-t-il une rétrusion ? La ligne verticale de Gonzales-Ulloa va de la base du nez (nasion) à la partie la plus en relief du menton (pogonion), perpendiculaire à la ligne de Frankfurt tracée du rebord orbitaire inférieur à la marge supérieure du conduit auditif externe. Le pogonion d'un menton idéal doit se situer sur cette ligne verticale ou en être très proche. Avec la méthode de Silver, on trace une ligne verticale perpendiculaire à celle de Frankfurt depuis le vermillon de la lèvre inférieure dont le pogonion ne doit pas s'écarter ou très peu ;
- la hauteur du menton peut être appréciée par rapport au visage entier, dont les 3/3 doivent être égaux. On peut aussi mesurer la distance de la région sous-nasale à la marge inférieure du vermillon de la lèvre supérieure qui doit représenter 1/3 de la distance sous-nasale à la ligne sous-mentonnaire ;
- la largeur du menton dépend du sexe et de l'ethnie. Chez l'homme, la largeur coïncide avec la distance entre les commissures labiales, chez la femme il est un peu plus étroit, correspondant à la distance entre les canthus internes.

L'Année thérapeutique

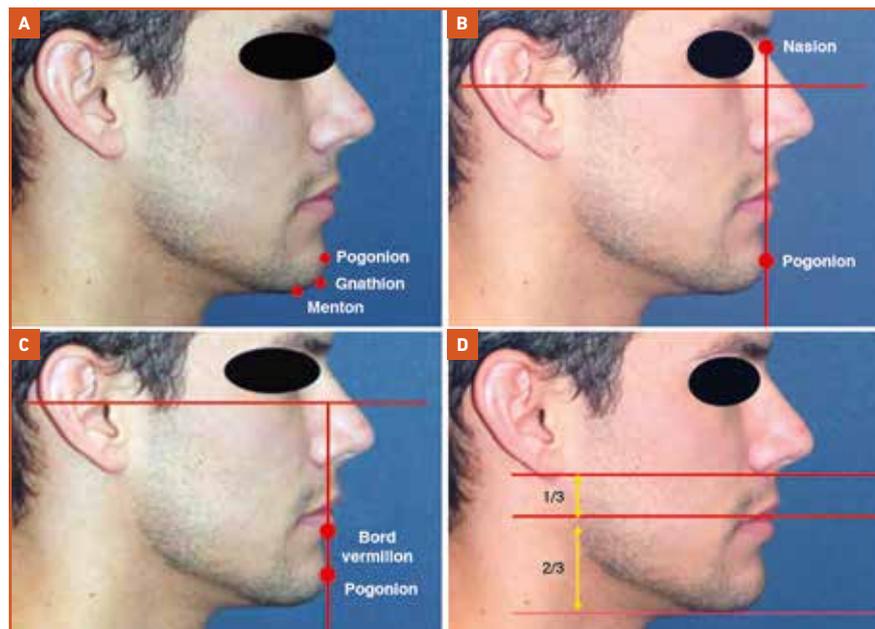


Fig. 4 : Menton, repères (A) et proportions esthétiques idéales (B, C, D). Ces lignes sont tracées en B et C pour rechercher une rétrusion, en D pour évaluer la hauteur du menton. D'après [5].

● Indications de la chirurgie

Les implants alloplastiques n'apportent une amélioration significative que pour la projection antérieure du menton chez les patients qui ont une hauteur de menton suffisante. Si ce n'est pas le cas, la génioplastie chirurgicale est une intervention plus importante, et donc agressive, qui peut corriger à la fois une déficience verticale et antérieure. Mais par rapport aux fillers, la chirurgie est beaucoup plus susceptible de complications et aboutit à une modification définitive du menton qui ne suit pas celles liées au vieillissement, notamment la résorption osseuse, alors que le traitement par fillers peut s'y adapter facilement.

● Correction par les fillers

Les fillers utilisés dans la littérature sont très divers : graisse autologue, AH, CaHA, acide L poly lactique (PPLA).

Wang (2015) obtient avec la graisse autologue une amélioration de la projection antérieure du menton qui peut aller de 3 à 5 mm. L'injection se fait à la canule

en multicouches à la fois sous-cutanées et sous-musculaires. Les inconvénients de cette technique sont la variabilité de survie de la graisse et l'insuffisance de la correction de la hauteur du menton.

Rho (2015) rapporte les recommandations d'un consensus asiatique, avec de l'AH de haute viscosité (AHHV) ou du CaHA, 1 à 3 mL à l'aiguille ou à la canule injectés dans les plans sous-cutané et sus-périosté. La projection antérieure du pogonion est mieux réalisée à l'ai-

guille, mais avec la canule il y a moins d'ecchymoses.

Une étude suisse de Talarico concernant la volumétrie globale du visage montre que chez 15 % des patients le traitement du menton est nécessaire et réalisé avec des résultats satisfaisants avec un AH (Emervel) $1,1 \pm 0,9$ mL. À 18 mois, 98,3 % des patients sont satisfaits ou très satisfaits.

● Technique et expérience des auteurs

Ils ont utilisé de l'AHHV (Restylane Lyft®, Juvederm Voluma®) et du CaHA (Radiesse®) avec une efficacité satisfaisante pour améliorer la projection antérieure, la hauteur et la largeur du menton. Ils n'injectent pas plus de 1 à 2 mL par séance. À l'aiguille, ils préfèrent l'AHHV en raison de la réversibilité possible par la hyaluronidase en cas d'injection artérielle accidentelle. À la canule, ils utilisent AHHV ou CaHA :

- si une augmentation du gnathion est nécessaire, un AHHV est déposé en pré-périosté (entrée de l'aiguille au niveau de la ligne médiane du menton et inclinaison de 45° vers le pli mentonnier). Puis, pour arrondir et/ou effiler le menton, 2 ou 3 petits dépôts sont placés sur les côtés en pré-périosté (**fig. 5 : points jaunes**);
- pour le pogonion, s'il faut plus de projection antérieure, 0,1 à 0,2 mL d'un AHHV sont injectés à l'aiguille en dépôt horizontal pré-périosté au niveau de la

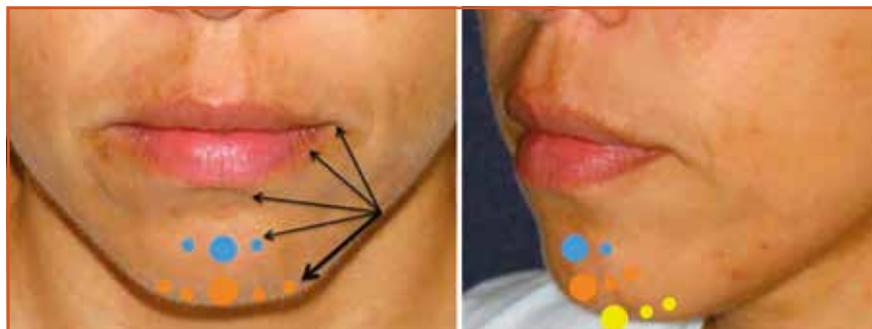


Fig. 5 : Stratégie d'injection de Vanaman Wilson [5]. **Points les plus larges** : dépôts les plus importants. **B : jaunes** : augmentation du gnathion. **AB : orange** : augmentation de la projection antérieure du pogonion. **Bleus** : augmentation de la hauteur du menton. **A : flèches noires** : injection en éventail à la canule pour adoucir les transitions avec en haut le sillon labio-mentonnier et latéralement avec le pli labio-mandibulaire. D'après [5].



Fig. 6 : Rétrusion modérée du menton chez une femme de 38 ans, avant (A) et après (B) injection de de 0,8 mL d'AH. D'après [5].

ligne médiane. Sur les côtés, on injecte un plus petit volume (**fig. 5 : points orange**);

– pour augmenter la hauteur du menton, 0,025 à 0,1 mL de AHHV sont injectés à l'aiguille en dépôt vertical préperiosté au niveau de la ligne médiane et 2 ou 3 dépôts préperiostés plus petits sont effectués latéralement des 2 côtés pour créer une transition douce avec le gnathion (**fig. : 5 points bleus**);

– ensuite, pour adoucir la transition avec les limites du menton ainsi modifié, on procède à une injection à la canule de 22 à 25 G, dont le point d'entrée se situe à la partie antéro-inférieure de la bajoue. Une mince traînée de filler est placée profondément sous le DLI et le DAO, le long de la mandibule, pour adoucir le sillon. La canule est ensuite dirigée vers le pogonion et le filler est distribué en éventail, toujours en préperiosté, pour atténuer le sillon labio-mentonnier vers le haut et surtout, latéralement, le pli labio-mandibulaire (**fig. 5 et 6**).

• Complications

Potentiellement, on peut observer toutes les complications des fillers. Cependant, comme la peau est épaisse et les injections profondes, les irrégularités de surface sont rares. L'injection intra-

artérielle accidentelle est exceptionnelle, mais un cas de “vascular compromise” après injection de PPLA vient d'être rapporté par Yuan [6]. L'évolution a été favorable et le patient n'a eu que des érosions muqueuses de la lèvre inférieure qui ont cicatrisé sans séquelles. L'auteur a suspecté une occlusion de l'artère mentale, mais les variations de la vascularisation artérielle et des anastomoses ne permettent pas de l'affirmer.

• Traitements associés

Il est souvent utile d'associer de la toxine botulique pour le *mentalis*, le DAO, les cordes platysmales et quelquefois les masséters. Une hyperlaxité cutanée et une surcharge graisseuse au niveau du cou, de la région sous-mentonnaire, de l'ovale peuvent majorer l'impression de menton trop petit. La laxité peut être améliorée par la radiofréquence ou les ultrasons focalisés, la surcharge graisseuse selon son importance par cryolipolyse, acide déoxycholique, liposuction.

Vanaman Wilson n'a pas analysé dans son article les répercussions du comblement sur la diminution de l'hypertonie musculaire. Dans une présentation remarquable aux Journées du gDEC 2017, Marie-Pierre Loustalan [7], qui a une grande expérience de la correction du menton par les fillers, a présenté de nombreux cas personnels très démonstratifs prouvant que le comblement pouvait, souvent à lui seul, en apportant son soutien, permettre de lever l'hypertonie des muscles du menton (DAO, DLI, *mentalis*) responsable en grande partie de son vieillissement (**fig. 7**).



Fig. 7 : Cas du Dr M.-P. Loustalan [7]. Le comblement à lui seul a corrigé l'hypertonie des muscles du menton et permis une correction de la rétrognéie et l'allongement du menton par déroulement postérieur.

I L'Année thérapeutique

2. Toxine botulique

Le rôle de la partie supérieure du platysma est sous-estimé dans la dynamique et les contours du tiers inférieur du visage.

Dans cet article, De Almeida [8] démontre qu'il y a 3 zones d'insertion du platysma supérieur, individualisant 3 parties, avec 3 types de contraction responsables de rides différentes (**fig. 8**):

– la *pars mandibularis* provoque les rides sous-mandibulaires et sous-men-

tonnières, et fait ressortir les cordes platysmales postérieures;

– la *pars labialis* abaisse la commissure labiale en l'écartant, la lèvre inférieure en l'éversant et forme des rides surtout horizontales sur la partie latérale du menton et la zone sous-mentonnaire antérieure du cou;

– la *pars modiolaris* attire la commissure labiale en dehors et forme des rides rétro-commissurales verticales.

Les injections de toxine botulique, avec les techniques habituelles, y compris le Nefertiti Lift, ne traitent que la *pars*

mandibularis, mais pas les *pars labialis* et *modiolaris*, laissant persister les rides dont ces 2 *pars* sont responsables.

Pour neutraliser plus efficacement les 3 parties du platysma supérieur, les auteurs ont réalisé chez 161 patients 2 rangées de points d'injection superficiels (**fig. 9 A et B**):

– 1^{re} rangée au-dessus du rebord mandibulaire: 1 point dans le muscle *mentalis* et 3 points espacés de 2 cm;

– 2^e rangée 2 cm au-dessous du rebord mandibulaire: 4 points.

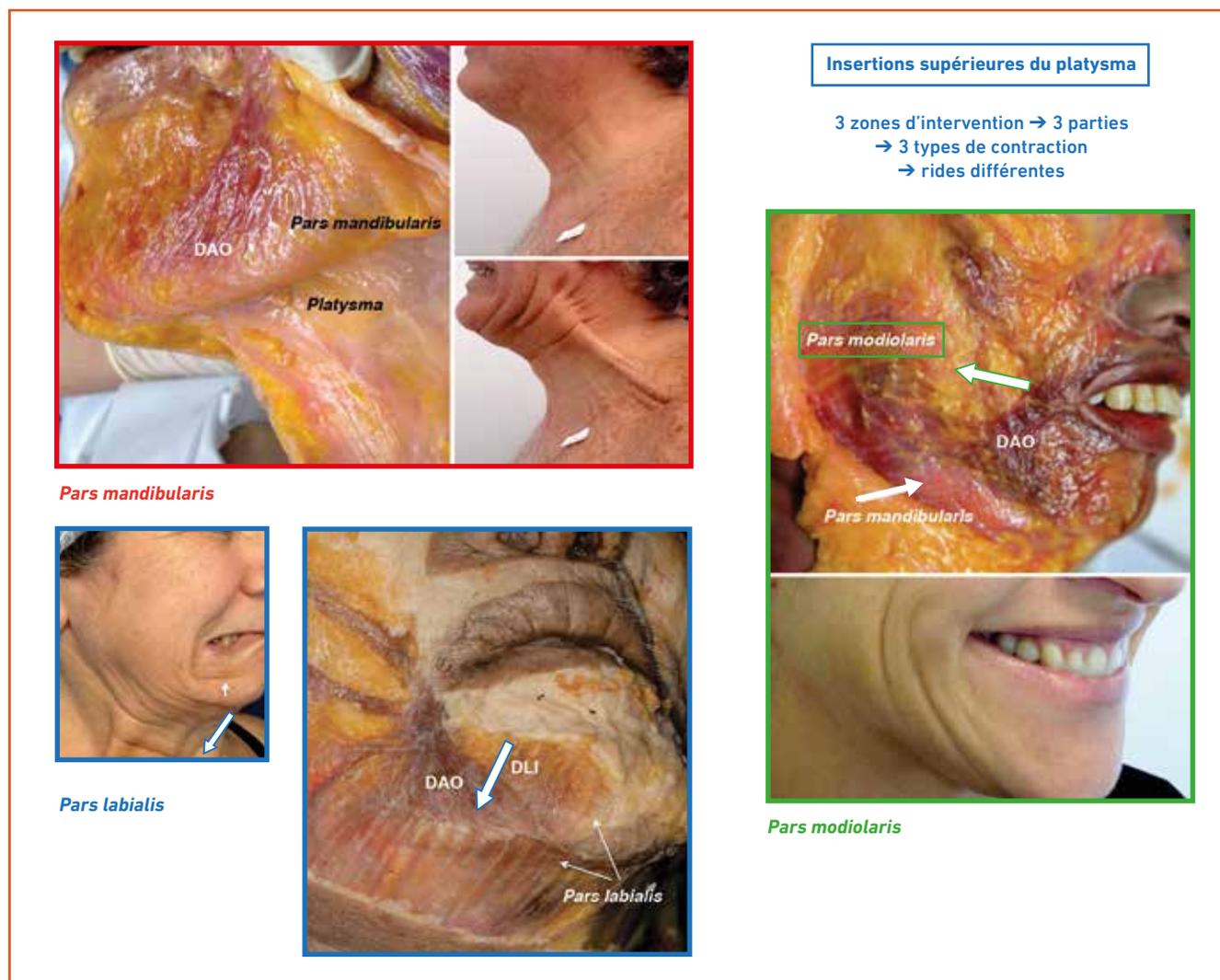


Fig. 8 : Les 3 zones d'insertion supérieures du platysma et les rides que leur contraction provoque. **Cadre rouge :** *pars mandibularis*: rides transversales sous la mandibule, fait ressortir la corde postérieure. **Cadre bleu :** *pars labialis*: abaisse et éverse la lèvre inférieure. **Cadre vert :** *pars modiolaris*: rides verticales rétro-commissurales. D'après [8].

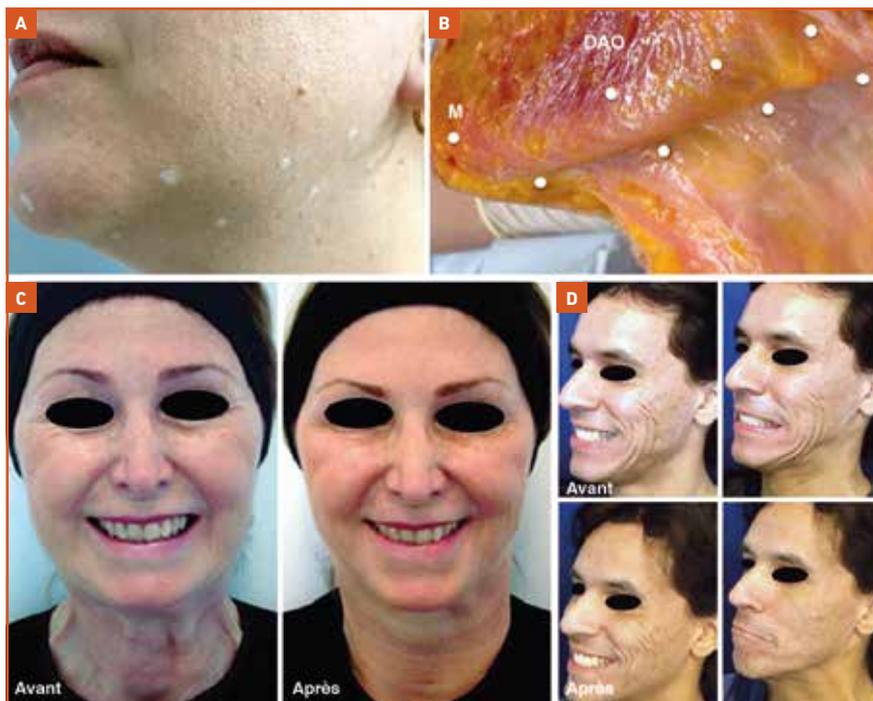


Fig. 9 : A : les 2 rangées de points d'injection de la toxine botulique (2 U/points et 3U au menton) (d'après [8]). B : correspondance des points sur le cadavre. C : TB : visage affiné de face, atténuation des rides et du relief des cordes platysmales. D : TB : atténuation des rides verticales rétro-commissurales.

Les doses, avec de l'Ona ou de l'IncoBTA, ont été de 2 U par point, parfois 2,5 à 3U pour les 2 points mentonniers antérieurs, soit un total de 16 U par côté. 11 patients ont reçu de l'AboBT (aux doses équivalentes adaptées).

Quelques précautions sont nécessaires :

- dans la *pars labialis*, les insertions musculaires hautes du platysma sont intriquées avec les muscles de la région. Il faut respecter le schéma des points d'injection supérieurs et ne pas aller trop haut vers l'OLO (*Orbicularis labii oris*) et éviter le DLI (*Depressor labii inferioris*) pour ne pas déformer la lèvre inférieure ;
- pour les points inférieurs, il faut rester très superficiel car le platysma est très mince (risque de troubles de la déglutition en cas d'injection sous-platysmale).

Tous les patients sont satisfaits du résultat du traitement et seraient d'accord pour le renouveler plus tard. On constate en effet :

- l'amélioration du contour inférieur de l'ovale, visualisé en contraction, une ligne mandibulaire plus nette et un visage aminci de face (**fig. 9 C**) ;
- une atténuation ou une disparition des rides horizontales ou obliques visibles sous le rebord mandibulaire en contraction, notamment dans la partie antérieure sous-mentonnaire (**fig. 9 C**) ;
- l'effacement des rides verticales du sourire en arrière des commissures (**fig. 9 D**).

Effets secondaires rares ou inédits

1. Pénétration intracrânienne au cours d'une injection profonde de filler dans la fosse temporale. Est-ce possible ?

Il y a 2 techniques d'injection pour la correction de la perte de volume temporal : – superficielle sous-cutanée, au-dessus du fascia temporal superficiel où se trouvent les vaisseaux et les branches motrices du nerf facial qu'il ne faut pas blesser ;

– profonde, sous le fascia profond, au contact du périoste.

On a récemment insisté sur le risque vasculaire de la voie superficielle, l'embolisation accidentelle de l'artère temporale et, en raison des anastomoses avec l'artère ophtalmique, la possibilité exceptionnelle de cécité. Il faut aussi se méfier, dans le coussinet graisseux superficiel, de la veine temporale, où l'injection accidentelle de filler a pu se compliquer d'embolie pulmonaire mortelle. Si l'injection superficielle paraît cependant plus facile aux yeux de nombreux praticiens et consomme moins de filler, d'autres considèrent que la voie profonde est plus sûre, car il n'y a pas à ce niveau de risque vasculo-nerveux.

L'observation qui est à l'origine de ce travail vient cependant tempérer cet optimisme et attirer l'attention sur un risque inconnu jusqu'ici : la pénétration intracrânienne transosseuse de filler [9]. Une femme de 48 ans subit une correction volumétrique par AH (Juvederm) pour un creusement temporal par injection profonde. L'injection est effectuée avec une canule de 18 G à bout mousse de 70 mm. Du côté droit, au contact osseux, la patiente ressent une pression suivie d'une soudaine perte de résistance et de percée indolore. À gauche, elle n'a qu'une légère sensation de brûlure.

Les jours suivants, la patiente se plaint de nausées, de raideur du cou, de violentes céphalées et, en surface, il y a des ecchymoses sur toute la région temporale droite (**fig. 10 A**). Il n'y a pas de déficit neurologique central ou périphérique. Elle prend d'elle-même des corticoïdes et des antalgiques. L'interprétation de l'imagerie médicale a manifestement posé des problèmes dans ce cas inédit. À J8 après l'injection, l'IRM (**fig. 10B**) n'objective pas de façon précise et directe l'effraction osseuse et la pénétration intracrânienne mais il y a des signes indirects : inflammation durale sans atteinte du cortex.

I L'Année thérapeutique

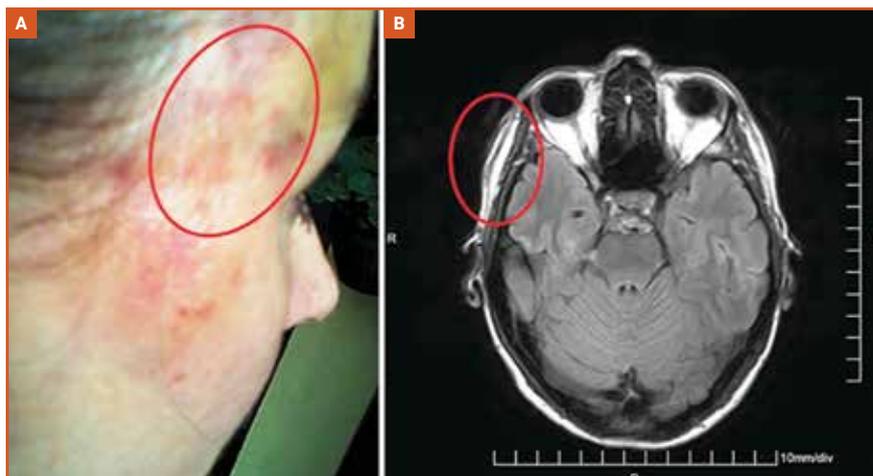


Fig. 10: A: hématome important de la région temporale suite à l'injection d'AH pour comblement temporal. B: IRM: inflammation et épaississement dural. D'après [9].

À J14, les signes cliniques ont quasiment disparu et l'IRM montre un épaississement dural localisé suspect de gliome différencié. À J18, l'IRM met en évidence un signal hypointense pouvant être séquellaire d'une inflammation corticocérébrale. 22 semaines après, une tomographie par positrons écarte l'hypothèse d'un gliome. Enfin, 14 mois après, le rapport radiologique final évoque une dysrégulation héréditaire (?) de la différenciation de la substance blanche et grise. Bien que la pénétration intracrânienne accidentelle de filler soit considérée comme une explication possible de tous ces symptômes, elle n'est curieusement pas mentionnée dans le rapport final en raison du manque de références en IRM, ce cas restant unique pour l'instant. Depuis, la patiente n'a eu aucune déficience neurologique, mais perçoit encore d'intermittentes céphalées et une douleur temporale droite posturale.

Les auteurs ont donc essayé d'évaluer de façon expérimentale le risque potentiel de pénétration intracrânienne sur 20 hémifaces de cadavres, 10 femmes et 10 hommes, dont l'âge moyen était de 72,8 ans.

>>> La forme du ptérior, convergence des sutures entre os frontal, pariétal, sphénoïde et temporal, est assez

variable. C'est sur cette zone plus faible ou à proximité qu'a lieu le contact osseux lors de l'injection profonde.

>>> L'épaisseur des os a été mesurée au niveau de 4 points repérés à partir du canthus externe à hauteur de la pupille, ce qui correspond habituellement au point d'entrée de l'aiguille ou de la canule:

- A1: 2 cm au-dessus du canthus et 2 cm en arrière;
- A2: 2 cm au-dessus et 2,5 en arrière;
- B1: 1 cm au-dessus et 2 cm en arrière;
- B2: 1 cm au-dessus et 2,5 cm en arrière.

Cette épaisseur est très variable, en moyenne de 3,72 mm en A1 à 4,86 en B2, mais la valeur individuelle la plus basse se situe en A2 où elle est de 1,7 mm seulement. La densité osseuse, mesurée par transillumination (fig. 11 A) est la plus faible en B2 (106 U) et la plus forte en A1 (136 U).

>>> Enfin, la stabilité osseuse, étudiée avec un appareil mesurant la compression mécanique, perpendiculairement à l'os (fig. 11B), montre que la plus petite force de pénétration intracrânienne est faible, 40 newtons (N) seulement, donc à peine supérieure à la force expérimentale de la canule 18 G 70 mm (38, 6 N). Les auteurs pensent que sur un échantil-

lon d'hémifaces de cadavres plus important, on pourrait rencontrer des cas où la force de pénétration minimale serait plus faible. Avec une canule plus courte (15 mm), la force maximale générée est de 85,9 N et si les structures musculaires et aponévrotiques restent en place – alors qu'elles étaient enlevées sur les cadavres – elle pourrait être supérieure avec un risque de pénétration intracrânienne majoré.

Quelles sont les conséquences pratiques?

Il existe bien un risque tout à fait exceptionnel de pénétration intracrânienne de filler lors du comblement de la dépression temporale par injection profonde.

Sous le ptérior, il y a des structures méningo-cérébrales importantes qui pourraient être blessées lors d'une

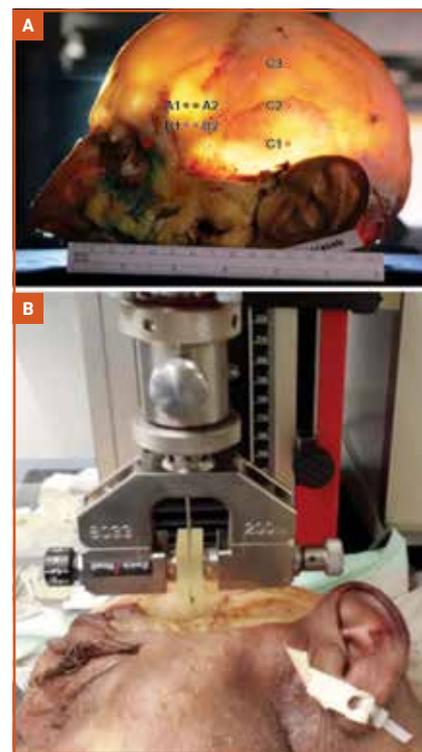


Fig. 11: A: la densité osseuse mesurée par transillumination sur un hémicrâne est un peu plus faible dans la zone du ptérior (A1, A2, B1, B2) en regard de laquelle sont pratiquées les injections de comblement. B: mesure expérimentale de la stabilité osseuse (force nécessaire pour que l'aiguille perce l'os) sur un hémicrâne de cadavre. D'après [9].

pénétration intracrânienne accidentelle de filler, dont la branche antérieure de l'artère méningée moyenne, la zone du langage de Broca.

Si l'on utilise la technique d'injection profonde, il faut éviter d'orienter l'aiguille ou la canule perpendiculairement à l'os, mais l'aborder de façon oblique, rechercher le contact périosté, sans exercer de pression directe sur l'os. Il ne faut pas utiliser de canules ou d'aiguilles trop fines qui pourraient favoriser la pénétration osseuse mais des canules à bout mousse d'un diamètre de 1,25 mm.

En cas de doute, il faut savoir différencier les effets secondaires indésirables extracrâniens (douleurs, céphalées) de ceux évoquant une pénétration intracrânienne de filler (nausées, vomissements, raideur du cou).

2. Avec l'acide déoxycholique (ADCh), alopecie au site d'injection pour réduction de la graisse sous-mentonnaire

Cet effet secondaire, rapporté par Grady [10], n'a pas été décrit précédemment. Il concerne 2 hommes qui ont été injectés selon la procédure habituelle.

L'un, âgé de 38 ans, a reçu 4,2 mL d'ADCh. L'alopecie a débuté 1 semaine après, en petites plages réticulées, pas trop visibles car il avait une barbe claire et peu fournie (fig. 12 A). Malgré cela, il a reçu une nouvelle injection à 8 semaines. Après 7 mois, il y a 80 % de repousse.

L'autre patient, âgé de 36 ans, avait une barbe noire et très dense et l'alopecie en bandes, survenue 3 semaines après l'injection de 4 mL d'ADCh, était beaucoup plus visible, dépassant la zone sous-mentonnaire pour s'étendre dans la partie supérieure du cou (fig. 12 B). Il a fallu 14 mois pour que le patient constate une repousse de 60 %.

C'est donc une alopecie non cicatricielle de la barbe puisqu'il y a eu une repousse



Fig. 12: Alopecie de la barbe après injection d'acide déoxycholique. A: discrète chez un homme de 38 ans à barbe claire et peu fournie. B: plus marquée et bien visible chez un homme de 36 ans à barbe foncée et fournie. D'après [10].

de 60 à 80 %. Il pourrait s'agir d'une altération indirecte des follicules pileux par le processus inflammatoire, mais comme ce processus est constant, l'alopecie devrait se rencontrer beaucoup plus souvent. Une atteinte directe des follicules pileux liée à une injection trop superficielle ou à une diffusion semble plus probable.

3. Atteinte du nerf mandibulaire marginal après cryolipolyse sous-mentonnaire

La cryolipolyse est l'un des procédés les plus efficaces et sûrs pour la réduction non chirurgicale de la surcharge graisseuse. Pour la région sous-mentonnaire, il existe depuis 2015 un applicateur spécifique (CoolMini Applicator) et, dans cette localisation, les effets secondaires indésirables sont assez rares et mineurs (œdème, ecchymoses, sensibilité et paresthésie transitoires). Mais on n'a pas décrit

jusqu'ici d'atteinte d'un nerf moteur, comme cela peut arriver rarement après d'autres traitements de la graisse sous-mentonnaire.

Les auteurs rapportent le cas d'une femme de 60 ans présentant une surcharge graisseuse sous-mentonnaire à laquelle la cryolipolyse est proposée [11]. Deux applicateurs CoolMini sont appliqués bilatéralement avec 30 % de superposition dans la zone médiane et placés à 1 à 2 cm du bord inférieur de la mandibule (fig. 13 A). Immédiatement après, la patiente ressent des fourmillements, une diminution de la sensibilité de la région sous-mandibulaire et même des joues, plus prononcée à gauche, et 8 heures après la procédure, elle note une asymétrie de son sourire.

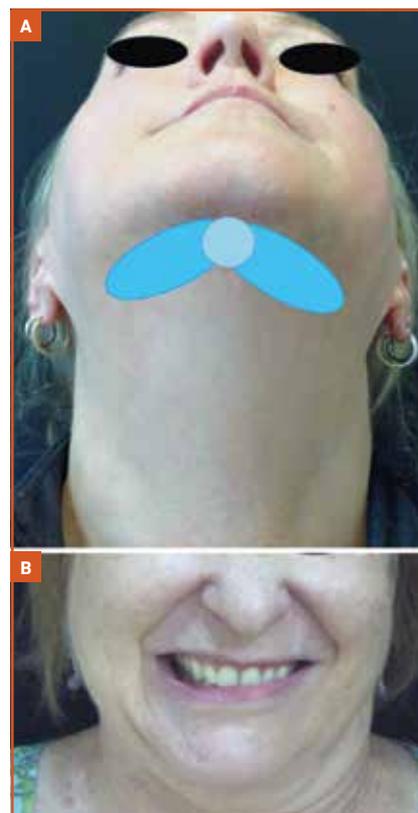


Fig. 13: A: mise en place de 2 applicateurs CoolMini avec une zone de chevauchement de 30 % en région médiane sous-mentonale; B: sourire bouche ouverte asymétrique (l'hémilèvre inférieure gauche ne s'abaisse pas) par atteinte du nerf mandibulaire marginal gauche. D'après [11].

I L'Année thérapeutique

À l'examen, on constate en effet, à 48 heures, que la partie gauche de la lèvre inférieure ne s'abaisse pas lorsqu'elle sourit franchement, bouche ouverte (**fig. 13B**), ceci témoignant d'une atteinte du nerf marginal mandibulaire à gauche. Au sourire discret bouche fermée, l'asymétrie n'est pas visible. La patiente ressent toujours une dysesthésie qui s'atténue avec l'ibuprofène et note un engourdissement de la gencive externe à gauche et de la muqueuse buccale quand elle se brosse les dents. À 2 semaines, cette dysesthésie s'est atténuée, mais le sourire est toujours asymétrique et l'est encore à 1 mois alors que les signes sensitifs ont disparu. Les signes moteurs ne disparaissent qu'après 2 mois, avec normalisation du sourire.

Les auteurs pensent que la cryolipolyse, au même titre que la graisse sous-mentonnaire, a touché la gaine de myéline riche en lipides du nerf mandibulaire marginal, entraînant un trouble de conduction transitoire. Les signes moteurs chez cette patiente ont disparu en 8 semaines, comme le processus inflammatoire lié à la cryoli-

polyse qui peut subsister 2 à 3 mois. Une vulnérabilité similaire de la myéline a été décrite avec les injections d'acide déoxycholique.

Dans cette observation, l'appliqueur a certainement été placé trop près du rebord mandibulaire, dans la zone à risque où chemine le nerf mandibulaire marginal. Comme avec l'acide déoxycholique, il faudrait respecter une marge non traitée plus importante, au moins 2 cm, d'autant que la situation du nerf est très variable, surtout s'il existe une hyperlaxité de la région et qu'il peut s'éloigner jusqu'à 4 cm de l'angle mandibulaire, ne méritant plus alors le qualificatif de marginal.

4. Très nombreuses publications, surtout asiatiques, sur les accidents oculaires des fillers

Pourquoi autant de publications d'accidents en Asie? Plusieurs facteurs interviennent:

- esthétique très interventionnelle pour européeniser le visage chez des sujets très jeunes;

- multiplication des rhinoplasties d'augmentation par les fillers;
- opérateurs parfois non médecins;
- accidents beaucoup plus souvent déclarés qu'en Europe ou aux États-Unis.

L'article du Coréen Myung a pour sujet les signes oculaires qui accompagnent la cécité après injection de filler dans la zone naso-glabellaire (ophtalmoplégie, ptosis) qui sont le plus souvent régressifs alors que la perte de vision est définitive. Un certain degré d'enophtalmie peut leur succéder (**fig. 14**). Mais on est frappé par le nombre de cas de cécité (pas moins de 9 chez des femmes jeunes) recrutés en 3 ans dans un seul centre [12]!

Attention au risque vasculaire, avec possibilité de cécité, en région naso-glabellaire!

Il faut bien connaître pour l'éviter le trajet des artères trochléaires et supraorbitaires, branches de l'artère ophtalmique qui, si elles sont embolisées, peuvent atteindre l'artère ophtalmique par progression rétrograde. Un embol de l'artère nasale peut aussi arriver à l'artère ophtalmique par la voie des anastomoses qui relie le système carotide externe (artère nasale) au système carotide interne (artère ophtalmique) et se situent dans la zone dangereuse de la racine du nez.

Pistes d'avenir pour la hyaluronidase?

1. La hyaluronidase dans le traitement des cicatrices hypertrophiques

Les hyaluronidases (H) sont des enzymes qui catalysent la dépolymérisation de l'AH et remodelent la matrice extracellulaire. Utilisée en anesthésie locale ophtalmologique et aussi pour aider à la diffusion de certains médicaments, la H intéresse particulièrement les dermatologues qui pratiquent des injections d'AH à visée esthétique car elle permet de gommer les implants mal positionnés ou excessifs et surtout, en urgence, en cas

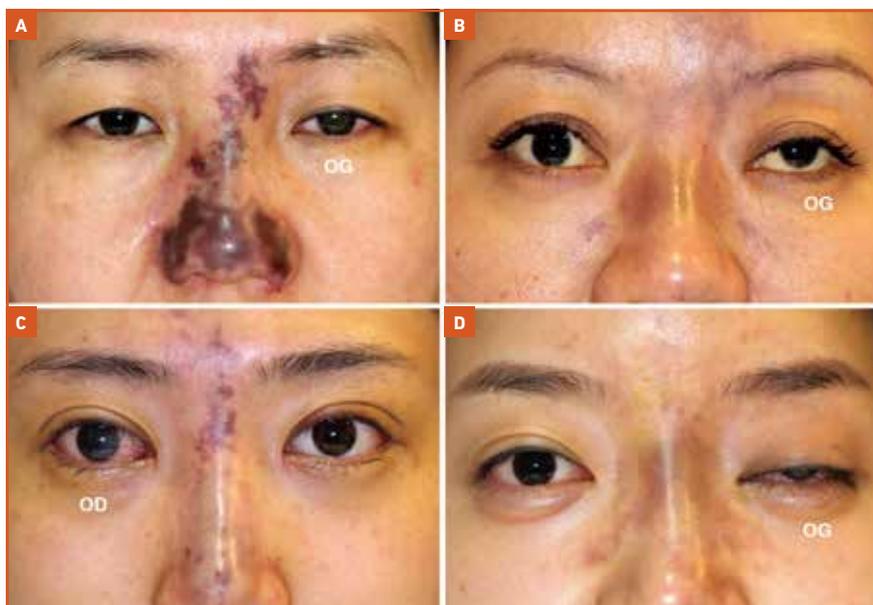


Fig. 14: Dans un article consacré aux signes accompagnant la cécité (ptosis et ophtalmoplégie), l'auteur rapporte 9 cas dans un seul centre en 3 ans après injection d'AH à but esthétique dans la région à risque naso-glabellaire. D'après [12]. **A:** cécité OG et nécrose cutanée. **B:** cécité OG et ptosis. **C:** cécité OD et ophtalmoplégie. **D:** cécité OG, ptosis et ophtalmoplégie.



Fig. 15 : Régression de la cicatrice d'un nævus de la cuisse enlevé dans l'enfance chez une femme de 21 ans. **A :** avant traitement. **B :** après 4 injections de hyaluronidase à 2 semaines d'intervalle. **C :** 1 an après 6 injections de hyaluronidase. D'après [13].

d'embolisation vasculaire accidentelle, elle peut dissoudre l'embol. Son utilisation en France était cependant problématique puisque le produit avait été retiré mais une H, la hyalase[®], vient à nouveau d'être autorisée.

Une équipe italo-polonaise de gastro-entérologie et oncologie rapporte une expérience intéressante sur l'utilisation de la H dans les cicatrices hypertrophiques [13]. 21 patients (18 femmes et 3 hommes d'âge moyen 33,95 ans) ont été traités par des injections intralésionnelles de Desinfiltral[®] à l'aiguille 30 G pour des cicatrices de localisation variée sur le visage et le corps évoluant depuis au moins 6 mois et souvent bien davantage. Dans 6 cas, il s'agissait de cicatrices récidivées après excision. 20 patients sont évaluable, une patiente ayant été exclue pour réaction allergique.

Toutes les cicatrices sont devenues plus souples, la rougeur s'est atténuée, remplacée par une teinte rosée ou de la couleur de la peau normale, mais l'achromie reste perceptible (**fig. 15**). Le prurit et les douleurs disparaissent. Le relief de la cicatrice diminue de façon très significative, pas-

sant de 1,369 (mm?) à 0,016 ($p > 0,001$). La photo qui accompagne l'article témoigne de la réalité de cette amélioration. Il n'y a jamais eu d'effets secondaires indésirables tels qu'on les voit avec les injections de corticoïdes (atrophie cutanée, hypochromie ou télangiectasies).

Des injections répétées sont nécessaires pour obtenir ces résultats : 5,6 injections en moyenne (4-8) sur une période de 13,5 semaines en moyenne (5-20). La dose est en général de 1,000 IU de Désinfiltral[®] par cicatrice et par séance.

Le mécanisme d'action de la H reste hypothétique. Les perturbations de la matrice extracellulaire qui caractérisent les cicatrices hypertrophiques sont probablement atténuées ou corrigées par la H qui régule en le dégradant l'excès d'AH. Il est possible que la AH de poids moléculaire plus faible produite par cette dégradation stimule l'angiogénèse impliquée dans la cicatrisation.

Si les résultats de ce travail (qui comporte quelques imprécisions) demandent confirmation par d'autres études, ils apparaissent d'ores et déjà intéressants en

tant qu'alternative à d'autres traitements plus agressifs et pas toujours efficaces.

2. La hyaluronidase intraveineuse, associée à l'urokinase : résultats expérimentaux intéressants chez l'animal dans l'embolie rétinienne

Dans une étude expérimentale dont le protocole est irréprochable, les auteurs chinois, après repérage par dissection de l'artère ophtalmique (**fig. 16 A**) provoquent chez 70 lapins une embolie rétinienne en injectant dans cette artère 0,35 mL de Juvederm Voluma. Un fond d'œil (FO) et des photos sont réalisés à T0 et juste après l'embolisation.

Ces 70 lapins sont divisés en 7 groupes. 6 groupes reçoivent une injection IV par H (5 000 U Shanghai/kg) + U : 50 000 U Chine/kg) à des temps différents :

- A : 10 mn après l'embolisation ;
- B : 20 mn ;
- C : 30 mn ;
- D : 40 mn ;
- E : 50 mn ;
- F : 60 mn ;
- groupe contrôle (Ctrl) : pas d'injection de H + U.

I L'Année thérapeutique

L'évaluation de la reperfusion par FO et les photographies rétinienne sont faites à 15, 30, 45 mn après H + U, puis 24 h et 5 jours après. On procède à l'analyse d'images et à l'étude statistique (**fig. 16**).

Immédiatement après l'embolisation, le FO est pâle et les vaisseaux rétinien ne sont plus visibles (**fig. 16 B**). Si la reperfusion est totale ou même partielle, le FO se recolore et on voit réapparaître les vaisseaux (**fig. 17 C**). Si la reperfusion est absente, le FO reste pâle (**fig. 16 C**).

On constate que le taux de reperfusion totale et partielle est étroitement corrélié à la précocité du traitement. Très favorable avec 80 % de reperfusion totale et 20 % de reperfusion partielle pour les groupes A (10 mn) et B (20 mn), il diminue dans le groupe C (30 mn) où il n'y a plus que 60 % de reperfusion totale, 30 % de reperfusion partielle et 10 % d'absence de reperfusion. Dans le groupe D, il y a encore 20 % de reperfusion totale et, ensuite, il n'y en a plus (**fig. 17 A et B**).

Il faut donc que le traitement H + U intervienne dans les 30 premières minutes pour avoir un taux satisfaisant de reperfusion totales ou partielles.

Pour l'avenir cette méthode pourrait-elle être transposable à l'homme ?

Les auteurs le pensent sous réserve d'études complémentaires. Dans le contexte d'urgence extrême d'un embol de l'artère rétinienne entraînant la cécité, les patients ne peuvent que rarement être

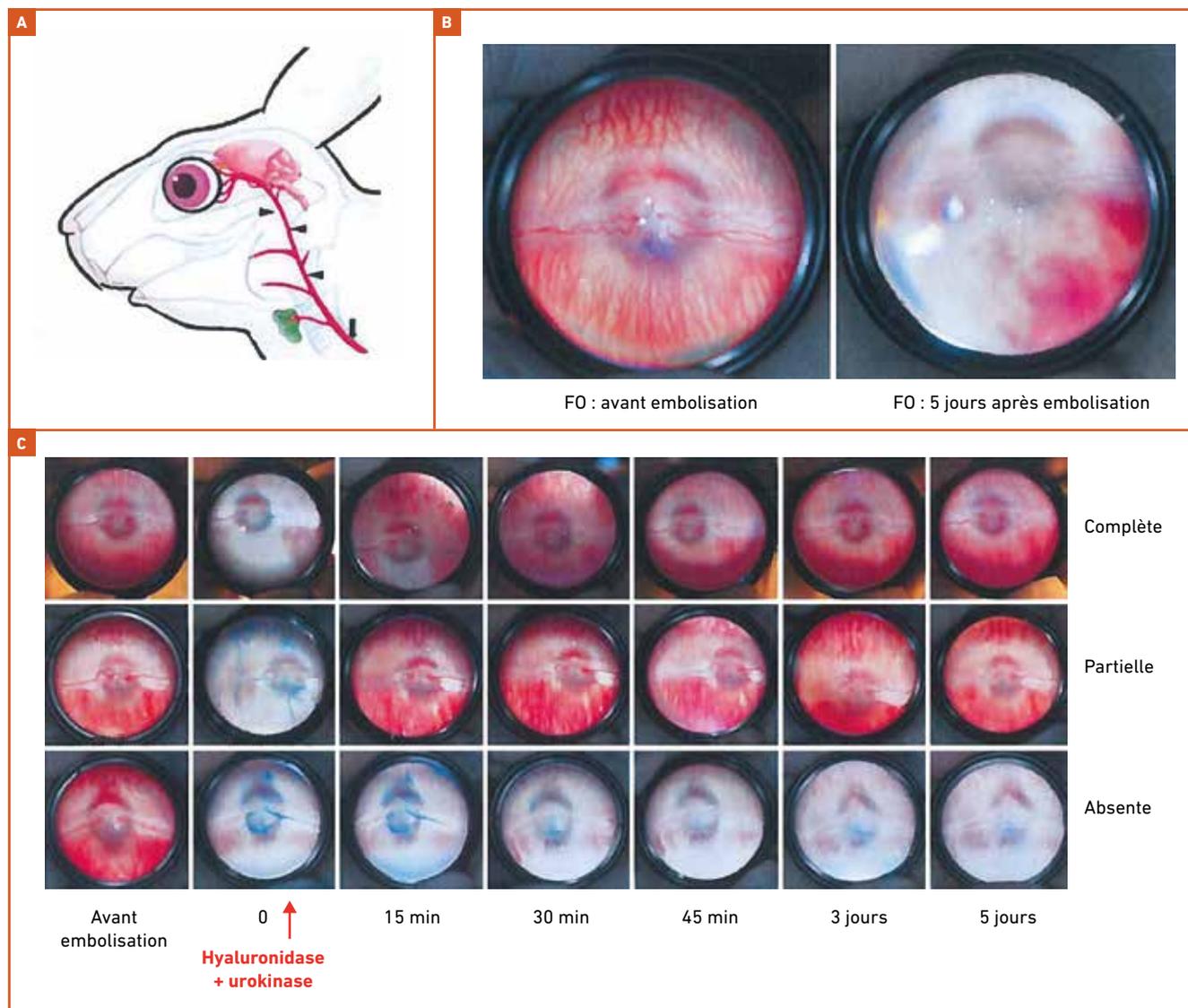


Fig. 16 : A : embolisation expérimentale par AH de l'artère ophtalmique repérée par dissection chez le lapin. B : évolution du FO après embolisation, pâleur, atrophie vasculaire. C : les différents types de reperfusion après traitement par hyaluronidase et urokinase IV. D'après [14].

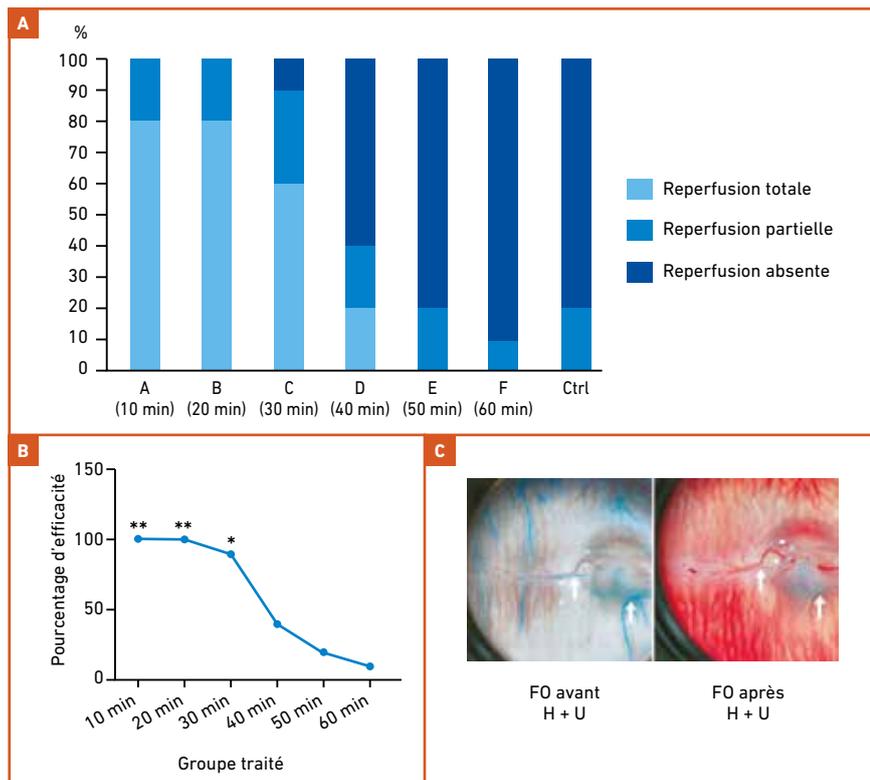


Fig. 17 : Graphique (A) et courbe (B) montrent que le nombre de reperfusion totales et partielles est étroitement corrélé à la précocité de traitement par hyaluronidase et urokinase. L'évolution n'est favorable que si le traitement est effectué dans les 30 minutes qui suivent l'embolisation. C : reperfusion complète, avec réapparition des vaisseaux rétinien. D'après [14].

pris en charge en milieu ophtalmologique spécialisé où une injection rétrobulbaire de H pourrait être tentée. Par contre, une perfusion IV de H + U peut-être immédiatement réalisée par un non-spécialiste disposant de ces produits.

Cependant, il s'agit de doses très importantes de H (pour un sujet de 50 à 70 kg, ce serait 250 000 à 350 000 U). Ces très fortes doses sont déjà utilisées en cancérologie avec une tolérance satisfaisante. Il existe un risque d'allergie rare mais acceptable par rapport à la perte définitive de la vision. Mais c'est la disponibilité de telles doses qui posera problème, vu le prix du produit et la rareté des accidents.

Le développement ce traitement se fera peut-être en Asie où les accidents oculaires sont beaucoup plus fréquents avec la demande d'augmentation nasale chez des sujets très jeunes.

BIBLIOGRAPHIE

- DE MAIO M, SWIFT A, SIGNORINI M *et al.* on behalf of the Aesthetic Leaders in Facial consensus Comitee. Facial Assessment and Injection Guide for Botulinum Toxin and Injectable Hyaluronic Acid Fillers:
 - Focus on the Upper Face. *Plast Reconstr Surg*, 2017;140:265e-276e.
 - Focus on the Lower Face. *Plast Reconstr Surg*, 2017;140:393e-404e.
 - Focus on the Midface. *Plast Reconstr Surg*, 2017;140:540e-550e.
- SHEUER JF. Facial Danger Zones: Techniques to Maximize Safety during Soft-Tissue Filler Injections. *Plast Reconstr Surg*, 2017;139:1103-1108.
- CARRUTHERS J, CARRUTHERS A. Three-Dimensional Forehead Reflation. *Dermatol Surg*, 2015;41:S321-324.
- CHAO YYY. Saline Hydrodissection: A Novel Technique for the Injection of calcium hydroxylapatite Fillers in the Forehead. *Dermatol Surg*, 2018;44: 133-136.
- VANAMAN WILSON MJ, JONES IT, BUTTERWICK K *et al.* Role of Nonsurgical chin Augmentation in Full Face Rejuvenation. *Dermatol Surg*, 2018;00:1-9. [Epub Ahead of Print]
- YUAN JT, CHANG TW, YU SS *et al.* Mental artery occlusion from poly-lactic acid injection at the lateral chin. *Dermatol Surg*, 2017;43:1402-1405.
- LOUSTALAN MP. Les acides hyaluroniques peuvent-ils remplacer la toxine dans la prévention du vieillissement du bas et du haut du visage? Communication orale aux Journées du gDEC. Paris 16-17 Nov 2017.
- DEALMEIDAART,ROMITIA,CARRUTHERS]DA. The Facial Platysma and Its under-appreciated Role in lower face Dynamics and Contour. *Dermatol Surg*, 2017;43:1042-1049.
- PHILIPP-DORMSTON WG, BIELER L, HESSENBERGER M *et al.* Intracranial Penetration during Temporal Soft Tissue Filler Injection- is It Possible? *Dermatol Surg*, 2018;44:84-91.
- GRADY B, PORPHIRIO F, ROKHSAR C. Submental Alopecia at Deoxycholic Acid Injection Site. *Dermatol Surg*, 2017;48:1105-1108.
- LEE NY, IBRAHIM O, ARNDT KA *et al.* Marginal Mandibular Injury After Treatment with Cryolipolysis. *Dermatol Surg*, 2018;doi:10.1097/DSS.0000000000001449. [Epub Ahead of Print]
- MYUNG Y, YIM S, JEONG JH *et al.* The Classification and Prognosis of Periocular Complications Related to Blindness following Cosmetic Filler Injection. *Plast Reconstr Surg*, 2017;140:61-64.
- TABOLA R, AUGOFF K, GRABOWSKI K *et al.* Role of Hyaluronidase in the Treatment of Hypertrophic Scars. *Dermatol Surg* 2017 doi: 10.1097/DSS.0000000000001393. [Epub ahead of print]
- CHIANG C, ZHOU S, CHEN C *et al.* Intravenous Hyaluronidase with Urokinase as Treatment for Rabbit retinal Artery Hyaluronic Acid embolism. *Plast Reconstr Surg*, 2016;138: 1221-1229.

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

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en chirurgie ?



S. LAGRANGE

Hôpital privé des Peupliers,
Hôpital Tenon, PARIS.

L'année 2017 a été marquée par de nombreuses publications questionnant les marges et les facteurs de risque qui influencent grandement la prise en charge des tumeurs cutanées. L'importance d'une exérèse initiale complète est réaffirmée tant dans les carcinomes basocellulaires (CBC) que pour les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC), particulièrement pour les tumeurs de l'extrémité céphalique. Les marges d'exérèse du dermatofibrosarcome *protuberans* (DFSP) pourraient être revues à la baisse, à condition d'avoir une analyse histologique méticuleuse.

La première grande série prospective évaluant le risque hémorragique en chirurgie cutanée confirme que cette dernière est à faible risque et que le relais par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est une hérésie.

Une partie technique présente un lambeau de Rieger révisité, deux réparations

simples pour le cuir chevelu et la pointe nasale et des associations de plastie pour de grandes pertes de substance (PDS) du nez. L'excision simple des pseudokystes mucoïdes des doigts donne de bons résultats et peu de complications lorsqu'elle est effectuée avec délicatesse. Enfin un truc qui pourrait aider à supporter la pénurie de lidocaïne adrénalinée !

Facteurs de risque de récurrence des CBC du visage

Le taux de récurrence des CBC après chirurgie classique varie de 2 à 10 % et un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés sans que l'on connaisse précisément l'importance relative de chacun d'entre eux.

Une étude rétrospective a regroupé 331 CBC de la face (région limitée à la lisière du cuir chevelu et à la région pré-auriculaire) dont l'exérèse complète est parfois difficile à obtenir [1]. Dix cas ont récidivé dans un délai de 70 à 80 mois, soit 3 % de récurrence, concordant avec les données de la littérature. Le sexe, l'âge, la localisation et la taille de la tumeur, l'existence d'une ulcération, d'un envahissement périnerveux et la profondeur de l'invasion ne sont pas, dans cette étude, des facteurs de risque de récurrence. Les sous-types histologiques infiltrants et nodulaires étaient significativement plus fréquents dans le groupe des CBC récidivés, de même qu'une marge périphérique ou profonde étroite ou incomplète (40 et 30 % *versus* 10,9 et 12,1 %). Enfin, 5 cas sur les 10 récurrences étaient des CBC déjà récidivés.

Malgré sa faible puissance, cette publication insiste sur 3 facteurs de récurrence

majeurs des CBC du visage : tumeur récidivée, marges insuffisantes ou envahies, histologie agressive micronodulaire ou infiltrante.

Facteurs de risque de récurrence des CBC des paupières

9 % des carcinomes cutanés sont localisés en région périoculaire et comportent un risque d'atteinte des structures de voisinage orbitaires, voire intracrâniennes. La dermoscopie, la microscopie confocale et la tomographie de cohérence optique peuvent aider au diagnostic et au repérage des limites. En moyenne, 10 % des CBC des paupières récidivent.

Une étude rétrospective [2] d'une série de 142 CBC des paupières opérés dans un service de chirurgie plastique italien entre 2005 et 2013 montre que la localisation à la paupière supérieure est un facteur de risque indépendant de récurrence avec un taux de 42,8 %, supérieur à ce qui a été précédemment rapporté. L'incidence des récurrences était équivalente dans les 2 sexes. Les tumeurs étaient localisées le plus souvent en région canthale interne (50,7 %), puis à la paupière inférieure (37,3 %) et dans 9,3 % des cas à la paupière supérieure.

Il existe aussi un lien statistiquement significatif entre la récurrence et la taille de la PDS ainsi que la technique de reconstruction (moins de récurrence après une suture simple). Bien que la preuve statistique manque, l'exérèse initiale incomplète devrait, elle aussi, être considérée comme un facteur de risque : parmi les 23 tumeurs récidivées, 34,8 % étaient en exérèse complète initiale et 65,2 % avaient des marges envahies.

Facteurs de risque de métastase ganglionnaire des CEC de l'extrémité céphalique

L'étude rétrospective de 99 CEC du visage suivis en moyenne 34 mois rapporte une corrélation significative entre la survenue de métastases ganglionnaires cervicales et la localisation périorbitaire de la tumeur, son degré de différenciation et une exérèse initiale incomplète [3]. Lorsque ces 3 facteurs sont réunis, le risque atteint 99,99 %. La localisation périorbitaire n'était pas classiquement connue pour être péjorative comme le sont habituellement la lèvre et l'oreille. Dans cette série, il n'a pas été trouvé de corrélation avec le diamètre et la taille de la tumeur ou avec l'envahissement périnerveux.

L'équipe de Nantes a identifié les facteurs pronostiques de 35 patients opérés d'une parotidectomie pour localisations secondaires d'un CEC [4]. La survie spécifique à 1, 2 et 5 ans était significativement corrélée à l'exérèse initiale incomplète, l'atteinte du nerf facial, un envahissement du carcinome au-delà de l'hypoderme, une rupture capsulaire, une exérèse ganglionnaire incomplète ou une atteinte ganglionnaire sur la dissection cervicale et une radiothérapie adjuvante absente ou incomplète.

Curetage et CEC

Le curetage, avec ou sans électrocoagulation, donne de bons résultats dans le traitement du CBC. Ces auteurs ont évalué cette technique dans la prise en charge de 89 CEC invasifs confirmés en histologie [5]. Les patients, majoritairement des hommes, étaient âgés en moyenne de 76 ans et ont été suivis pendant 6 ans (0-2 502 jours). Les CEC étaient bien différenciés (91 %), localisés dans des zones à bas risque dans 54 % des cas, de taille moyenne 0,9 cm (0,3-2,5 cm) et 76 % avaient des marges positives après curetage. Seuls 3 CEC bien différenciés ont récidivé dans un délai compris entre 60 et 78 jours ; le taux de guérison est de

97 %. Deux d'entre eux étaient localisés dans des zones à haut risque.

Une standardisation de la technique, une bonne sélection des indications et un apprentissage soigneux de la technique sont indispensables. Les résultats cosmétiques, délais de cicatrisation et complications restent à évaluer.

Marges du DFSP

Le traitement de première intention du dermatofibrosarcome *protuberans* (DFSP) est chirurgical. Le consensus européen publié en 2015 [6] recommande une marge latérale de 3 cm et l'excision du fascia en chirurgie classique. Néanmoins, la taille des marges est toujours en discussion et pourrait, à l'avenir, être revue à la baisse, facilitant la reconstruction et améliorant la rançon cicatricielle.

Une série rétrospective de 63 DFSP primitifs traités par excision simple ou exérèse large avec marge latérale supérieure ou inférieure à 3 cm selon les patients montre qu'une marge latérale réduite entre 1,5 et 2 cm, avec analyse histologique extemporanée complétée d'une histologie en paraffine, permettrait l'exérèse complète de la tumeur [7].

Une seconde étude monocentrique de 20 DFSP cervico-faciaux opérés en chirurgie micrographique rapporte qu'une marge latérale moyenne de $15,25 \pm 5,7$ mm permet d'être en exérèse complète [8]. La marge latérale nécessaire est comprise entre 10 et 25 mm dans cette étude.

Le suivi à long terme de la plus grande cohorte de DFSP, celle de la Mayo Clinic [9], a été publié cette année et confirme que, toutes formes confondues, le taux de récurrence en chirurgie micrographique (1,5 %) est significativement inférieur à celui observé en exérèse large (7,5 %). Après ajustement en traitement/année, les patients opérés en chirurgie de Mohs ont 9 fois moins de risques de récidiver.

Mais, pour le groupe des DFSP primitifs, il n'y a pas de différence entre les deux techniques opératoires, ce que montre aussi une série rétrospective italienne comparant la technique de Tübingen et l'excision large classique [10].

Anticoagulants en chirurgie dermatologique

La première étude prospective, de cohorte, multicentrique, évaluant le risque de saignement postopératoire par un questionnaire standardisé, est parue en 2017 [11]. Parmi les 9 154 procédures dermatochirurgicales consécutives, 654 ont présenté un saignement postopératoire (7,14 %) et 83 ont dû être reprises pour cette raison, soit 0,91 % complications hémorragiques sévères. En analyse multivariée, les facteurs influençant la survenue d'un saignement postopératoire sont :

- la valeur de l'INR ;
- la longueur de la PDS ;
- une antibiothérapie peropératoire ;
- la prise d'un traitement anticoagulant ;
- un âge élevé ;
- une intervention pour maladie de Verneuil.

En analyse univariée, le sexe masculin, la réalisation d'un lambeau et une coagulopathie se rajoutent à cette liste.

Le relais AVK-HBPM était associé au risque de saignement le plus élevé (9,28 %). L'absence de relais par une HBPM et un INR préopératoire immédiat dans les valeurs thérapeutiques est à nouveau recommandé par ces auteurs. Une monothérapie par antiagrégant peut être poursuivie telle quelle car le risque hémorragique est très faible. En cas de traitement combiné clopidogrel et autre anticoagulant, il convient si possible de reporter le geste jusqu'au moment du passage en monothérapie, en particulier en cas d'association clopidogrel + aspirine. Dans le cas contraire, la chirurgie est programmée sans modification du traitement. Les nouveaux anticoagu-

L'Année thérapeutique

lants peuvent être interrompus 24 heures avant le geste et repris au plus tôt 1 heure après la fin de l'intervention.

Une nouvelle variante du lambeau de Rieger

Cette série rétrospective de 27 PDS de la pyramide nasale distale montre les très beaux résultats obtenus en descendant le trait d'incision vers le sillon nasogénien, ce qui permet d'utiliser au maximum la peau de l'auvent nasal [12]. Des PDS médianes ou latérales, distales ou plus proximales de diamètre supérieur à 2 cm peuvent ainsi être réparées (fig. 1).

Le nez, encore et toujours

Les PDS de la pointe latérale, de la partie antérieure de la narine et du triangle mou peuvent être réparées par un lambeau de rotation de la pointe [13]. Cette étude rétrospective de 55 patients rappelle que cette technique de reconstruction est indiquée dans les PDS de moins de 2 cm et de diamètre vertical inférieur à 1,5 cm.



Fig. 2 : Schéma du lambeau de rotation de la pointe nasale et application chez un patient (d'après [13]).

Le dessin (fig. 2) est adapté à la forme du nez et à la texture de la peau.

2 ou 3 lambeaux pour réparer les grandes PDS du nez : quels risques ?

Les PDS profondes ou très larges, exposant des structures importantes et responsables d'une déformation de la pyramide nasale, ne peuvent pas bénéficier d'une greffe de peau mais peuvent être réparées par un lambeau libre au prix d'une procédure chirurgicale lourde et d'un résultat esthétique souvent décevant pour les patients. Cette série

coréenne rapporte les résultats et complications de 7 patients opérés de CBC nasaux de grande taille, avec un suivi moyen de 14 mois (fig. 3) [14]. Deux lambeaux ont été nécessaires dans 5 cas et 3 chez les 2 autres patients. Tous les patients ont été réparés par un lambeau nasogénien et 4 par un lambeau frontal médian ou paramédian. Aucune complication n'a été rapportée. La satisfaction des patients était bonne à excellente avec un score de 4 ou 5 sur une échelle de 5 pour 6 d'entre eux.

Il ne faut pas hésiter à associer plusieurs lambeaux de voisinage pour réparer les PDS de grande taille du nez. Le meilleur

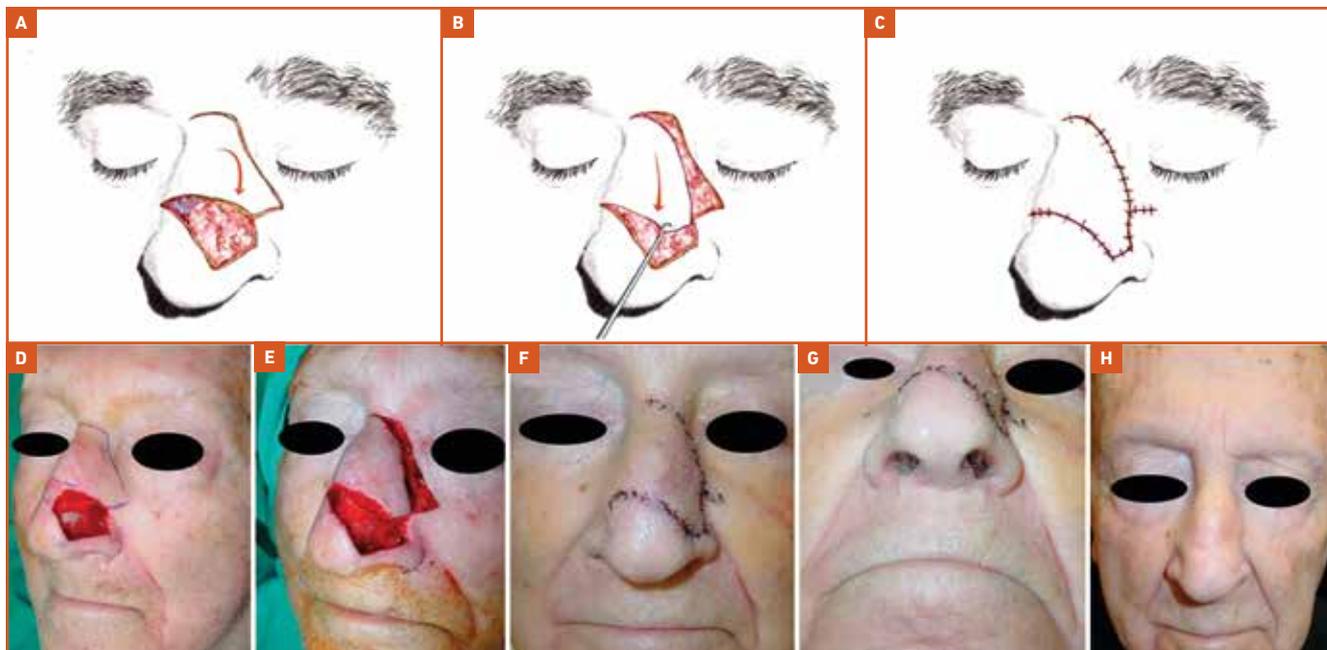


Fig. 1 : Lambeau de Rieger modifié (d'après [12]).



Fig. 3 : Reconstruction par lambeaux bilobé et nasogénien d'une PDS de l'aile, de l'auvent et de la pointe nasale gauches (d'après [14]).

appariement est obtenu en mobilisant la peau la plus proche de la zone excisée.

Le lambeau en escalier du cuir chevelu utile et facile à réaliser

Cette réparation a été évaluée par une étude prospective de 15 CBC et CEC du cuir chevelu responsables de PDS de 2,5 cm de diamètre [15]. Ce double avancement peut être dessiné et incisé en cours d'intervention lorsque la suture directe d'une excision fusiforme s'avère difficile (**fig. 4**). Il donne de bons résultats cosmétiques précoces et à distance et fait donc partie des techniques de réparation des petites PDS du cuir chevelu.

Lambeau bilobé : pas que le nez

Cet article décrit la réparation de 2 PDS cutanées pures du rebord de l'hélix par un lambeau bilobé prélevé au niveau de la peau postérieure du pavillon. Les résultats sont excellents car la taille et la forme de l'oreille sont respectées. Ce

lambeau est indiqué pour les PDS petites à moyennes, ne dépassant pas 2 cm de long. C'est une technique simple et rapide à réaliser pour une procédure en un temps [16].

Pseudo-kyste mucoïde et chirurgie : une procédure efficace et sans risque

Le pseudo-kyste mucoïde est une pathologie commune qui touche préférentiellement les femmes à partir du milieu de la vie. Les traitements sont variés, plus ou moins invasifs et efficaces ; les récurrences sont fréquentes. Après chirurgie, les taux de guérison sont compris entre 88 et 100 %.

Cette série rétrospective de 31 patients, dont 65 % de femmes, montre que l'excision des pseudo-kystes mucoïdes des doigts est efficace et sans risque. La procédure présentée dans cet article consiste en l'excision simple de la lésion en la disséquant sans la rompre, même lorsque la peau en regard doit être exci-

sée et réparée par un petit lambeau. Le taux de récurrence est faible – 22,5 % – supérieur à celui de l'excision large (2 à 8 %), technique plus invasive responsable de complications parfois invalidantes : déformation unguéale, déviation articulaire, engourdissement, œdème, rigidité ou défaut d'extension de la phalange. Aucune complication sévère n'a été rapportée dans cette série. Il faut noter que les taux de complication et de récurrence étaient nettement plus élevés chez les hommes que chez les femmes.

Gel de brimonidine et hémostase peropératoire

La brimonidine est un agoniste alpha-2 adrénergique qui, lors de son application, provoque la vasoconstriction des vaisseaux superficiels. Pour évaluer son efficacité chez les patients sous anticoagulant opérés en chirurgie micrographique, un groupe de 14 patients traités a été comparé à 10 contrôles [17]. Les patients inclus au hasard dans le groupe traité recevaient, en plus de la prise en charge habituelle, une application de 1 g de gel de brimonidine 0,33 % après la désinfection à la chlorhexidine.

Les patients du groupe brimonidine avaient 68 % de saignements sur 30 secondes en moins comparativement au groupe contrôle et, pour tous, moins de 50 % du fond de la PDS électrocoagulés (*versus* 2/10 dans le groupe sans brimoni-



Fig. 4 : Lambeau en escalier du cuir chevelu (d'après [15]).

I L'Année thérapeutique

dine). Cette méthode pourrait permettre de diminuer les dégâts thermiques histologiques liés à l'électrocoagulation, de diminuer le temps de la procédure et d'améliorer la vision du champ opératoire. Ces résultats préliminaires demandent à être précisés et complétés.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARMSTRONG L, MAGNUSON L, GUPPY MPB. Risk factors for recurrence of facial basal cell carcinoma after surgical excision : A follow up analysis. *J Plast Reconstruct Aesth Surg*, 2017;70: 1738-1745.
2. FATIGATO G, CAPITANI S, MILANI D *et al.* Risk factors associated with relapse of eyelid basal cell carcinoma: results from a retrospective study of 142 patients. *Eur J Dermatol*, 2017;27:363-368.
3. OBERMEIER K, TRÖLTZSCH M, EHRENFELD M *et al.* Risk factors for lymph node metastases of facial cutaneous squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017;45:1138-1142.
4. BOBIN C, INGRAND P, DRÉNO B *et al.* Prognostic factors for parotid metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2017 Oct 31. doi: 10.1016/j.anorl.2017.09.006. [Epub ahead of print]
5. YAKISH K, GRAHAM , HOSSLER EW. Efficacy of curettage alone for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:582-584.
6. SAIAG P, GROB JJ, LEBBE C *et al.* Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 2015; 51:2604-2608.
7. WOO KJ, BANG SI, MUN GH *et al.* Long-term outcomes of surgical treatment for dermatofibrosarcoma protuberans according to width or gross resection margin. *J Plast Reconstruct Aesth Surg*, 2016;69:395-401.
8. VERBRUGGEN A, RICARD AS, COGREL O *et al.* Marges d'exérèse des dermatofibrosarcomes cervico-faciaux par technique de slow-mohs : étude clinique rétrospective sur 20 cas. *Ann Chir*

POINTS FORTS

- Les CBC récidivants, micronodulaires ou infiltrants et les tumeurs en exérèse étroite ou incomplète ont plus de risques de récidiver.
- La localisation palpébrale supérieure et la taille de l'exérèse sont des facteurs associés au risque de récurrence des CBC périoculaires. L'exérèse initiale incomplète en est probablement un autre.
- Pour les CEC de l'extrémité céphalique, l'exérèse initiale incomplète même reprise constitue un facteur de risque de localisations secondaires ganglionnaires.
- Le curetage pourrait avoir une place dans la prise en charge des CEC différenciés situés dans les zones à faible risque de récurrence.
- Pour les DFSP primitifs, si l'histologie est méticuleuse, la marge latérale pourrait être diminuée de 5 à 10 mm. Les indications des techniques de chirurgie micrographique restent à préciser. Elles ne diminuent pas le risque de récurrence des DFSP primitifs mais sont certainement utiles en cas de tumeur récidivée et dans certaines localisations pour économiser du tissu et faciliter la reconstruction.

Plast Esthet, 2017. Doi: 10.1016/j.anplas.2017.06.005

9. LOWE GC, ONAJIN O, BAUM CL *et al.* A comparison of Mohs Micrographic Surgery and Wide Local Excision for treatment of dermatofibrosarcoma protuberans with long-term follow-up: the Mayo Clinic experience. *Dermatol Surg*, 2017;43:98-106.
10. VERONESE F, BOGGIO P, TIBERIO R *et al.* Wide local excision vs Tübingen technique in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: a two-centre retrospective study and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2017;31:2069-2076.
11. KOENEN W, KUNTE C, HARTMANN D *et al.* Prospective multicentre cohort study on 9154 surgical procedures to assess the risk of postoperative bleeding- a DESSI study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2017;31:724-731.
12. REDONDO P, BERNAD I, MORENO E *et al.* Elongated dorsal nasal flap to reconstruct large defects of the nose. *Dermatol Surg*, 2017;43:1036-1041.
13. BENOIT A, HOLLMIG ST, LEACH BC. The nasal tip rotation flap for reconstruction of the lateral nasal tip, anterior ala

and soft triangle: the author's experience with 55 patients. *Dermatol Surg*, 2017;43:1221-1232.

14. LEE DM, BAE YC, NAM SB *et al.* Reconstruction of large facial defects via excision of skin cancer using two or more regional flaps. *Arch Plast Surg*, 2017;44:319-323.
15. EBRAHIMI A, NEJADSARVARI N, EBRAHIMI A. Reconstruction of small scalp defects with step flap. *J Cutan Aesthet Surg*, 2017;10:106-108.
16. BALAKIRSKI G, LOESER C, BARON JM *et al.* Effectiveness and safety of surgical excision in the treatment of digital mucoid cysts. *Dermatol Surg*, 2017;43:928-933.
17. CHEN E, PATEL RA, KWAK YJ *et al.* Randomized controlled pilot study of the preoperative use of brimonidine 0,33% topical gel for hemostasis in Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:1114-1118.

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

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en lasers ?



M. JOURDAN, N. SCHARTZ,
J.-M. MAZER

Centre Laser International de la Peau, PARIS.

Cette année aura encore été une année fructueuse en innovations et études cliniques. Faisons le point sur ces données, qui peuvent parfois sembler s'éloigner de notre activité dermatologique mais qui s'offrent à nous...

Lasers vasculaires

Plusieurs études mettent en avant le laser Nd:YAG dans ses indications vasculaires. Certaines le comparent au laser à colorant pulsé (LCP), d'autres à la lumière intense pulsée, d'autres ne sont pas comparatives. On retiendra les conclusions suivantes (les impressions parfois, car le niveau n'est pas toujours élevé) :

>>> Le laser Nd:YAG est surtout intéressant sur les lésions épaisses, c'est-à-dire constituées de dysplasies vasculaires formées de vaisseaux assez dilatés (et souvent profonds). Ainsi, si l'on compare le laser à colorant pulsé au Nd:YAG sur des télangiectasies, il s'avère que les

deux lasers se révèlent efficaces, mais que le Nd:YAG l'est plus que le LCP sur de grosses télangiectasies, tandis que sur les plus fines, le LCP, confirmant les données classiques, est le plus efficace, avec moins de douleurs et pas de risques cicatriciels, alors que les auteurs attirent l'attention du lecteur sur ce point. De même une étude de S. Ibrahim tire les mêmes conclusions concernant les angiokératomes type Fordyce (série de 18 patients), comme Zachary, dans une revue des publications, lequel insiste toutefois sur le nombre limité de publications [1-3].

Sur les lacs veineux, toujours comparé au LCP, le Nd:YAG, très logiquement, s'avère le plus efficace, car une seule séance suffit généralement contre 2 ou 3 pour le LCP [4].

>>> Soulignons un point intéressant par son absence, ce qui *a contrario* est important : tandis que les études se multiplient avec les lasers Nd:YAG, sans doute le laser le moins spécifique de tous les lasers, nous constatons que les études démontrant son efficacité et sa bonne tolérance dans le traitement de l'érythrose faciale brillent par leur... absence ! Vu le manque de spécificité de ce laser et les longues durées d'impulsion généralement utilisées (40 à 50 millisecondes), il est logique – en dépit de ce que certains industriels affirment quand ils vantent la polyvalence de ce laser – que le laser Nd:YAG soit peu efficace, comparé aux lasers KTP et LCP, dans les cas d'érythrose faciale, dermatose vasculaire caractérisée par des vaisseaux très fins et peu adaptés à ces longues durées d'impulsion. Et quand on sait qu'il n'est pas rare d'observer des séquelles cicatricielles sévères, on retiendra que le laser Nd:YAG est indiqué dans les cas

de grosses télangiectasies, jamais fines, sous peine de réserver de mauvaises surprises...

>>> Plus surprenant, mais intéressant et logique, d'après une étude de Rox Anderson et Matthew Avram [5], des auteurs connus pour leur "sérieux", le laser Nd:YAG semble pouvoir constituer une véritable alternative au traitement chirurgical des épithéliomas basocellulaires en cas d'impossibilité de pratiquer une exérèse chirurgicale, traitement de première intention bien sûr. Le laser 1064 nm Nd:YAG a été utilisé chez 31 patients présentant un basocellulaire difficilement opérable avec les paramètres suivants : impacts de 5-6 mm, fluence de 125 à 140 J/cm² et durée de pulse de 7 à 10 millisecondes, donc assez courte. Une biopsie a été systématiquement réalisée à 1 mois pour vérifier la guérison histologique : 28 patients sur 31 ont présenté une guérison histologique complète, alors que les effets secondaires ont été mineurs, avec une rançon cicatricielle très minimisée, comparée à la chirurgie. Si d'autres lasers vasculaires ont déjà été proposés dans cette indication, l'effet thermique peu spécifique, pas seulement vasculaire, et la pénétration profonde de ce laser constituent alors de véritables atouts pour un traitement qui ne peut actuellement être proposé en première intention [5]. À suivre, donc...

>>> Toujours au niveau des indications discutables, citons l'étude de E. Mohamed [6] comparant le laser Nd:YAG et la lumière intense pulsée dans le traitement de l'acné faciale évolutive. Il observe une réduction de l'ordre de 67 % à 74 % des lésions évolutives avec les deux techniques (comparées en *split-face* chez 74 patients). Toutefois, le suivi n'est que de 1 mois et on peut

I L'Année thérapeutique

raisonnablement se demander quel est l'intérêt réel du laser si l'effet n'est pas durable. Une étude sur laquelle on ne peut donc conclure...

>>> Faisant écho aux travaux de T. Passeron et de son équipe [7, 8] sur l'implication d'anomalies de la microvascularisation dans la chronicité du mélasma (travaux pour lequel il a reçu le prix Galien fin 2017), plusieurs études [9-12] insistent sur l'intérêt potentiel d'associer lasers dépigmentaires et laser vasculaire prudent dans la prise en charge de cette dermatose chronique, l'idée étant que les dysplasies vasculaires pourraient jouer un rôle dans les récédives, voire dans la pathogénie primitive du mélasma, en particulier par le biais d'une hyperactivation de certains récepteurs à l'endothéline responsables d'une synthèse mélanique. Certes, les lasers quels qu'ils soient ne doivent jamais constituer un traitement de première intention, mais devant un cas "rebelle" (c'est-à-dire soit résistant, soit récidivant au décours des traitements classiques tels que peelings, préparations magistrales, topiques à base d'hydroquinone ou autres), il peut paraître raisonnable de les envisager, à condition que la patiente soit très demandeuse et, au moins, que le laser envisagé ne risque pas d'aggraver le mélasma. Dans ce cas, 2 types d'associations semblent validées par les études cliniques : soit LCP et lasers Q-Switched à faible fluence (ou picosecondes, évolution moins thermique que les authentiques Q-Switched), soit LCP et lasers fractionnés non ablatifs, en utilisant des paramètres prudents.

Traitements de la région intime

L'année 2017 aura ainsi été marquée par une nouvelle préoccupation, en particulier pour nous, dermatologues, qui ne disposions jusqu'alors que de solutions palliatives ou radicalement chirurgicales. Il s'agit du confort sexuel et du plaisir féminin et du traitement de l'atrophie vaginale hormonodépendante, en parti-

culier post-ménopausique ou induite par un traitement hormonal. Si l'abord interventionnel laser de cette problématique est une réelle innovation, en revanche les technologies utilisées ont déjà largement fait leurs preuves en dermatologie : il s'agit de la radiofréquence monopolaire et du laser CO₂. Voilà pourquoi les dermatologues ont bien investi ce domaine, avant nos confrères gynécologues qui rencontraient parfois pour la première fois cette approche par la physique.

Les femmes ménopausées, dont 40 % souffrent d'atrophie vulvo-vaginale (AVV) s'accompagnant de sécheresse, de dysurie et de dyspareunie, ne sont pas en reste. En effet, il s'agit là aussi d'utiliser une technique connue et maîtrisée depuis longtemps par les dermatologues mais au niveau génital : le laser CO₂ fractionné. Dès 2014 [13], les études histologiques et cliniques s'égrènent, montrant notamment une activation fibroblastique, un épaissement de l'épithélium et une normalisation du pH vaginal par relargage de glycogène (substrat essentiel du *Lactobacillus*). On observe aussi en parallèle une amélioration significative des sensations de sécheresse et des dyspareunies 1 mois après la 3^e séance [14].

Toutes les études suivantes ont permis d'asseoir cette indication laser avec une amélioration de la qualité de vie sexuelle et des signes urinaires (diminution du nombre de mictions et des urgenturies). Les résultats sont similaires chez des patientes ayant un antécédent de cancer du sein souffrant d'AVV par une ménopause iatrogénique (chimiothérapie, hormonothérapie) [15].

D'autres études, avec biopsie de la muqueuse vaginale, ont démontré une très nette amélioration de la muqueuse génitale, voire une normalisation (c'est-à-dire un retour, sur le plan histologique, à ce que l'on observe sur une muqueuse vaginale de femme non ménopausée), et une amélioration très nette (satisfaisante dans plus de 90 % des cas) des symptômes fonctionnels liés à la carence estro-

génique. L'auteur de l'étude conclut ainsi clairement sur le laser CO₂ fractionné (dans cette étude, l'appareil utilisé était le MonaLisa Deka, la référence actuelle en matière de laser fractionné ablatif en gynécologie, qui bénéficie de la grande majorité des études) que nous avons dorénavant 2 options efficaces pour éviter l'apparition des signes vaginaux de déficit hormonal estrogénique : soit le laser, soit la prescription du traitement hormonal substitutif [16]. Alors que le débat sur le rapport bénéfice/risque d'un traitement hormonal prolongé est loin d'être clos, cette étude apporte donc des éléments très positifs pour une réelle alternative.

La radiofréquence vulvo-vaginale a d'abord rassuré sur ses effets et son efficacité histologique en 2010, rendant compte de l'activation fibroblastique avec néocollagénèse jusque dans la *muscularis* et se poursuivant pendant 6 mois [17]. Elle a ensuite surpris agréablement par ses répercussions cliniques avec des études montrant une nette amélioration de la laxité vulvo-vaginale et des dysfonctions sexuelles secondaires au *post-partum* chez 87 % des patientes traitées [18].

En fait, la béance vaginale, c'est quoi ? Outre le moment où le gynécologue utilisera un spéculum deux fois plus grand pour l'examen du col, c'est un ensemble de désagréments comprenant parfois la sensation même de l'élargissement, la moindre perception du sexe du partenaire avec une difficulté à atteindre l'orgasme, des bruits évoquant des "gaz vaginaux", une sensation d'écoulement liquidien après un bain (signe de la piscine). La radiofréquence semble désormais trouver toute sa place dans la prise en charge, sans oublier l'accompagnement du retentissement psychologique (sexologique) des patientes ou des couples. Plusieurs industriels se partagent le marché de la radiofréquence vulvo-vaginale. Les dernières études montraient un effet "tightening" vulvaire avec rétraction des petites lèvres

ainsi qu'une meilleure lubrification, une augmentation du plaisir féminin et une amélioration des petites impériosités urinaires ou incontinences d'effort [19, 20].

Par conséquent, même si ces technologies ne constituent pas une arme absolue pour redonner plaisir et confort aux femmes, il semble évident qu'elles trouvent désormais une place de choix dans l'arsenal thérapeutique.

Ultrasons microfocalisés avec visualisation (USmf-V ou ulthérapie)

Une équipe taïwanaise a évalué la tolérance et l'efficacité d'une technique d'ultrasons microfocalisés avec visualisation (ulthérapie) sur le relâchement facial chez 25 patients [21]. Les auteurs ont utilisé le protocole défini par Ulthera appelé "800 lignes". Comparé au protocole classique utilisant des puissances dites élevées, celui-ci consiste à choisir des énergies plus faibles afin de rendre le traitement plus confortable, en compensant par une augmentation du nombre des impacts délivrés afin de conserver une bonne efficacité. Autrement dit, moins de puissance mais plus de densité. En matière d'USmf-V, cela se justifie d'autant plus que le fait de diminuer l'irradiance entraîne une réduction du volume des impacts créés, mais pas de l'effet thermique responsable de la contraction des fibres collagéniques, donc de l'effet tenseur.

Cette étude n'est pas comparative avec le protocole classique (appelé "500 lignes" car il repose sur la délivrance pendant la séance d'environ 500 lignes, chaque ligne correspondant à environ 50 impacts disposés en ligne droite), mais les critères d'évaluation de l'efficacité et le recueil d'effets secondaires sont précis, reposant sur le système Vectra 3D. Étaient en particulier évalués la hauteur des sourcils, la sévérité des rides jugales et l'angle submental pour mieux juger de l'effet au niveau du relâchement des

sourcils et de l'ovale du visage, ses indications électives.

Cet article souligne la bonne tolérance de cette technique, avec des suites simples (érythème peu durable, quelques cas de petites ecchymoses, sans aucun effet secondaire durable). Sur le plan de la tolérance, les auteurs soulignent qu'ils objectivent une ascension des sourcils et un effet net sur le relâchement de la région sous-mentale (c'est-à-dire l'ovale du visage). Les résultats sont moins flagrants au niveau des régions jugales. Les auteurs insistent donc sur l'intérêt d'une technique non invasive pour le traitement de l'ovale, plus que sur le relâchement des joues, où d'autres techniques (lasers et fillers) pourront être associées afin d'en optimiser l'efficacité. Cela correspond bien aux impressions que nous avons en France : le principal intérêt de l'ulthérapie réside dans le traitement de la laxité de l'ovale, région pour laquelle il existe peu de solutions thérapeutiques, alors que pour le visage lui-même, cette technique peut être complétée par d'autres solutions de traitement [21].

Réduction permanente de l'hyperhidrose axillaire après traitement par miraDry

La technique miraDry, reposant sur l'élimination définitive des glandes sudoripares axillaires responsables de l'hyperhidrose, nous est proposée depuis maintenant 3 ans. Son principal intérêt, comparé aux injections itératives de toxine botulique, est son caractère définitif, confirmé maintenant avec le recul (dans notre expérience, ce caractère complet et définitif est obtenu dans 80 % des cas après une séance, une deuxième étant nécessaire dans 20 % des cas, évaluation faite sur plus de 150 traitements). L'explication de cet effet définitif (validé par la FDA) repose sur le fait que la peau n'est pas capable de recréer des glandes sudorales si celles-ci ont été réellement détruites, comme nous l'observons d'ailleurs après des brûlures cutanées.

On retiendra que la technique miraDry repose sur une nouvelle source d'énergie : les micro-ondes courtes. Celles-ci étant très fortement absorbées par l'eau (on le comprend bien quand on s'intéresse au fonctionnement de nos fours à micro-ondes !), elles provoquent une puissante photothermolysé des glandes sudorales axillaires, lesquelles sont remplies de sueur, donc de 99 % d'eau. L'effet thermique est centré sur une profondeur comprise entre 2 et 3 mm, là où se situent les glandes axillaires. Le caractère non fractionné de la diffusion thermique explique qu'une seule séance puisse, dans la plupart des cas, induire la fibrose de l'ensemble des glandes axillaires.

Un effet "secondaire", paradoxal mais très positif, a été observé : le traitement provoque également une dépilation. L'effet thermique n'étant pas spécifique, cela concerne aussi bien les poils pigmentés que les poils clairs, alors que les auteurs sont frappés par l'importance et la durée prolongée de ce phénomène de dépilation, avec plus de 80 % de réduction à 1 an : enfin un traitement épilatoire des poils blonds ?

Par ailleurs, l'ensemble de ces études démontre que la technique de micro-ondes "miraDry", comme la toxine botulique, présente une bonne efficacité, son principal avantage reposant sur le fait qu'il n'est pas nécessaire de répéter les séances, l'effet étant définitif et sans risque d'hypertranspiration compensatrice sur d'autres zones. Des améliorations ont également été observées avec des lasers Nd:YAG, moins spectaculaires, mais reposant sur l'utilisation d'un laser très répandu. Enfin, précisons que l'on attend logiquement que les micro-ondes courtes soient testées sur des cas de maladie de Verneuil (en phase de rémission, bien sûr), la destruction complète des follicules pilosébacés et des glandes apocrines semblant alors prometteuse, au moins sur le plan du raisonnement intellectuel.

L'Année thérapeutique

Nos patients ont donc dorénavant au moins 2 solutions thérapeutiques pour l'hyperhidrose :

- soit les injections de toxine, simples à réaliser ;
- soit le traitement par micro-ondes courtes miraDry, impliquant une anesthésie locale, une durée de séance de l'ordre de 2 heures, mais des suites au final assez simples (œdème, érythème axillaire, quelques cas de paresthésies du membre supérieur, mais toujours réversibles, liés à une diffusion de l'anesthésique vers le plexus brachial) et surtout, du fait de la non-réapparition des glandes détruites, la promesse d'un effet définitif [22-24].

Cellfina™, le dispositif médical mini-invasif pour éliminer les capitons de la cellulite fibreuse

La cellulite est l'un des problèmes esthétiques qui affecte le plus les femmes de

tous âges [25]. Des études montrent que 85 % des femmes dans le monde souffrent de cellulite [26]. Les options thérapeutiques sont nombreuses, mais leur efficacité et la durabilité des résultats sont globalement très limitées. Il existe 3 types physiopathologiques de lipodystrophies :

- l'adipose, ou hyperplasie graisseuse superficielle ;
- la cellulite aqueuse, due à la rétention d'eau ;
- la cellulite fibreuse à capitons.

La structure de l'hypoderme se présente sous forme de *septa*, des ponts fibreux ou travées, orientés verticalement chez la femme, permettant de délimiter les lobules adipocytaires qui soutiennent et maintiennent la graisse cutanée [27]. Lors d'un épaissement et d'un raccourcissement des ponts fibreux [28], dans la forme fibreuse, apparaissent en surface des irrégularités cutanées ressemblant à des fossettes : les fameux capitons.

Le plus souvent, les 3 types sont présents simultanément à différents degrés. Les protocoles thérapeutiques varient selon le type. La plus réfractaire aux traitements est la cellulite fibreuse, particulièrement résistante. Aujourd'hui, un dispositif médical mini-invasif, le Cellfina™, permet d'éliminer durablement les capitons en une seule séance, en ciblant les *septa* fibreux de manière sûre et reproductible à l'aide d'une technique spécifique de subcision.

La technologie Cellfina™ est un dispositif médical agréé par la FDA depuis 2013 qui a obtenu le marquage CE en 2016 (CE0344, dispositif médical de classe IIB). Cette procédure innovante et peu invasive a pour vocation de cibler spécifiquement les *septa* fibreux pour traiter les capitons. Son système (*fig. 1*), grâce à une chambre d'aspiration brevetée à couvercle réversible, reliée à une pompe à vide, utilise une technique dite de subcision guidée par stabilisation tissulaire

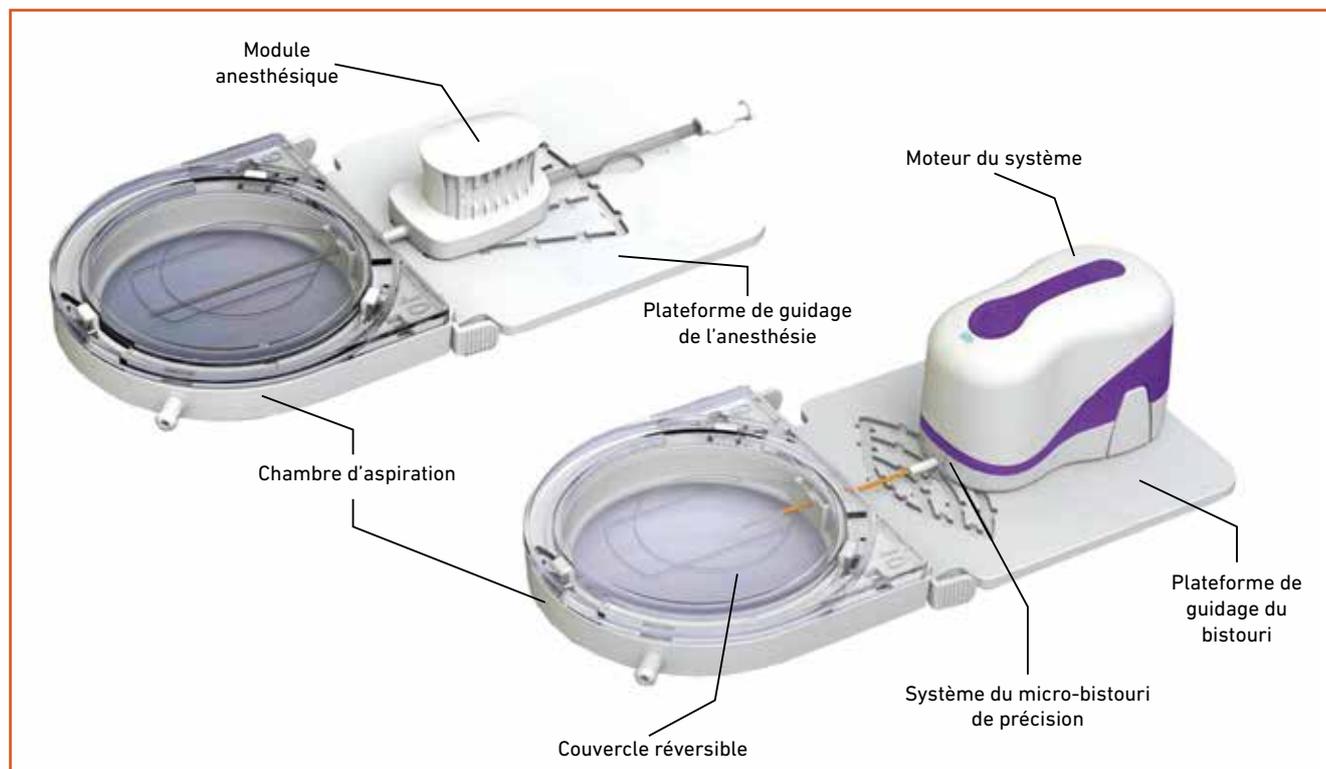


Fig. 1 : Le système Cellfina.

(TS-GS, pour *Tissue stabilized-guided subcision*) pour libérer en toute sécurité, à l'aide d'une microlame, à des profondeurs contrôlées, de façon précise et reproductible, les bandes fibreuses épaissies et raccourcies. Une fois libérée de ses cloisons fibreuses, la peau rebondit et se retrouve instantanément lissée. À noter que cette technique de subcision a déjà montré son efficacité dans le traitement des cicatrices faciales [29].

Après avoir marqué chaque capiton à traiter avec un feutre indélébile, le médecin pratique une anesthésie locale ciblée, à l'aide d'une aiguille multiperforée de 22 G, en injectant un mélange

anesthésiant de type Klein, guidée par la chambre de TS-GS qui permet de contrôler la profondeur du traitement à 6 mm de profondeur.

Ensuite, le praticien introduit un micro-bistouri de 18 G à usage unique pour sectionner un à un les ponts fibreux à l'aide de la même pièce à main TS-GS. Chaque *septum* est coupé à 6 ou à 10 mm de profondeur, en fonction du positionnement des capitons les uns par rapport aux autres, dans le but d'éviter au maximum la section des *septa* non pathologiques à la même profondeur, de manière à prévenir la formation de séromes et le relâchement tissulaire.

Une fois la procédure terminée, des pansements absorbants sont placés sur la (ou les) zone(s) traitée(s), qui peuvent suinter les résidus d'anesthésie. L'acte strictement médical dure entre 40 minutes et 1 heure en fonction du nombre de capitons et de la (ou des) zone(s) à traiter. L'intervention n'induit aucune cicatrice selon les résultats de l'étude pivot réalisée en 2013. Aucun effet secondaire majeur n'a été rapporté. Les patientes rapportent l'apparition d'ecchymoses et de douleurs légères (maximales 3 jours après l'acte) qui disparaissent progressivement entre 2 et 4 semaines après le traitement. À noter, des macules érythémateuses au point d'introduction du bistouri peuvent persister pendant plusieurs mois [30-32]. Le travail peut être repris dès le lendemain.

Les deux zones agréées par la FDA et le marquage CE sont, à ce jour, les fesses et les cuisses, à l'exception du pli fessier, de la banane sous-fessière et du dessus des genoux. Le traitement Cellfina™, un traitement non lipolytique, n'a aucune incidence sur la laxité cutanée ni sur le volume graisseux. Certains chirurgiens proposent Cellfina™ comme traitement adjuvant quelque temps après l'acquisition du résultat final de la lipoaspiration.

Si le résultat définitif est atteint tout de suite, il ne sera visible qu'à 1 mois, après la résorption totale des œdèmes et hématomes. Cellfina™ offre un taux de satisfaction de 85 % à 3 mois (**fig. 2**) et de 94 % à 1 an après le traitement, selon l'étude pivot portant sur 55 sujets. L'estimation de la durabilité du traitement indiquée en 2016 par la FDA était de 3 ans (**fig. 3**).

Ainsi, avec le recul, Cellfina™ peut être considéré comme la procédure médicale à envisager dans les cas de cellulite fibreuse à capitons des fesses et des cuisses chez la femme adulte. Une seule séance est nécessaire, la technique est simple, peu invasive et sécuritaire, et son efficacité est durable.

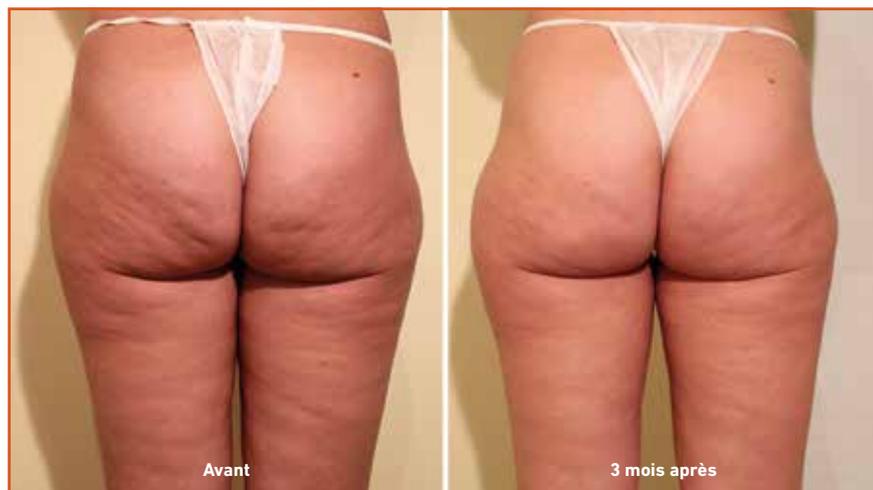


Fig. 2 : Résultats observés 3 mois après Cellfina™. Patiente du Dr Schartz.

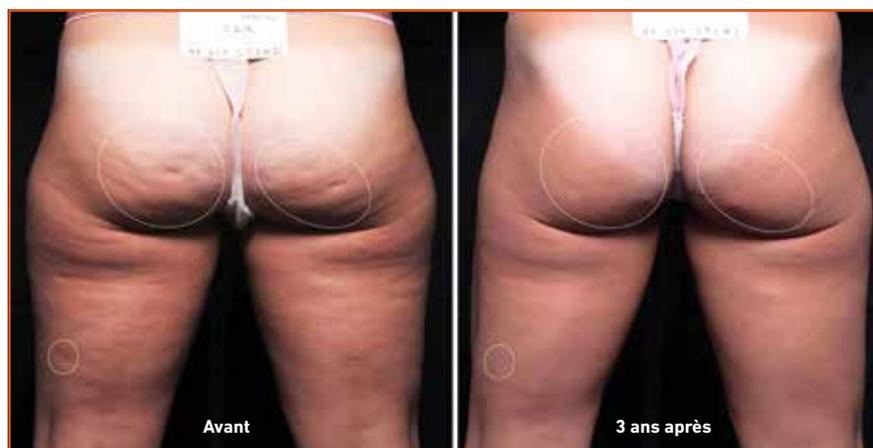


Fig. 3 : Résultats observés 3 ans après Cellfina™. Patiente de l'étude américaine PIVOT.

L'Année thérapeutique

Conclusion

Les techniques se diversifient toujours plus sur le plan des indications, touchant même dorénavant la sphère génitale. Précisons enfin que, sur le plan de l'analyse bibliographique de cette année 2017 en lasers, nous ne saurions trop conseiller la lecture de la revue bibliographique proposée par A-Derma aux dermatologues membres du Groupe Laser, revue (près de 100 articles analysés !) qui est le fruit du travail d'une solide équipe menée par Anne Le Pillouer-Prost et François Will... Ce travail se poursuivra cette année encore, grâce au soutien fidèle de A-Derma, dorénavant associé au laboratoire Merz qui nous a rejoints.

BIBLIOGRAPHIE

1. KWON W, PARK BW, CHO EB *et al.* Comparison of efficacy between long-pulsed Nd:YAG laser and pulsed dye laser to treat rosacea-associated nasal telangiectasia. *J Cosmet Laser Ther*, 2018;1-5.
2. IBRAHIM S. Pulsed dye Laser versus LP Nd:YAG laser in the treatment of angiokeratoma of Fordyce; A randomized, comparative, observed blinded study. *J Dermatol Treat*, 2016;27:270-274.
3. NGUYEN J, CHAPMAN LW, KORTA DZ *et al.* Laser treatment of cutaneous angiokeratomas: A systematic review. *Dermatol Ther*, 2017;30 doi: 10.1111/dth.12558. Epub 2017 Nov 19
4. MLACKER S, SHAH VV, ALDAHAN AS *et al.* Laser and light based treatments of venous lake; A littérature review. *Lasers Med Sci*, 2016;31:1511-1519.
5. ORTIZ AE, ANDERSON RR, DiGIORGIO C *et al.* An expanded study of long-pulsed 1064 nm Nd:YAG laser treatment of basal cell carcinoma. *Lasers Surg Med*, 2018 Feb 13.
6. MOHAMED E, TAWFIK K, ELSAIE M. Intense Pulsed light Versus 1,064 Long-Pulsed Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet Laser in the Treatment of Facial Acne Vulgaris. *J Clin Diagn Res*, 2016;10:wc01-3.
7. PASSERON T. Long-lasting effect of vascular targeted therapy of melasma. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:e141-142.
8. REGAZZETTI C, DeDONATIS GM, GHORBEL HH *et al.* Endothelial Cells Promote Pigmentation through Endothelin Receptor B Activation. *J Invest Dermatol*, 2015;135:3096-3104.
9. KONG SH, SUH HS, CHOI YS. Treatment of Melasma with Pulsed-Dye Laser and 1,064-nm Q-Switched Nd:YAG Laser: A Split-Face Study. *Ann Dermatol*, 2018;30:1-7.
10. OGBECHE-GODEC OA, ELBULUK N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2017;7:305-318.
11. TRIVEDI MK, YANG FC, CHO BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol*, 2017;3:11-20.
12. GEDDES ER, STOUT AB, FRIEDMAN PM. Retrospective analysis of the treatment of melasma lesions exhibiting increased vascularity with the 595-nm pulsed dye laser combined with the 1927-nm fractional low-powered diode laser. *Lasers Surg Med*, 2017;49:20-26.
13. SALVATORE, LEONE ROBERTI MAGGIORE U, ATHANASIOU S *et al.* Histological study on the effects of microablative fractional CO₂ laser on atrophic vaginal tissue: an *ex vivo* study. *Menopause*, 2015;22:845-849.
14. SALVATORE, NAPPI RE, ZERBINATI N *et al.* A 12 weeks treatment with fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric*, 2014;17:363-369.
15. CRUZ VL, STEINER ML, POMPEI LM *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO₂ laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*, 2018;25:21-28.
16. PAGANO T, DE ROSA P, VALLONE R *et al.* Fractional microablative CO₂ laser in breast cancer survivors affected by iatrogenic vulvovaginal atrophy after failure of nonestrogenic local treatments: a retrospective study. *Menopause*, 2017 Dec 28. doi: 10.1097/GME.0000000000001053. [Epub ahead of print]
17. COAD JE, VOS JA. Non-invasive radiofrequency tightening of the vagina in a sheep model. *J Sex Med*, 2010;7:131.
18. MILLHEISER LS, PAULS RN, HERBST SJ *et al.* Radiofrequency treatment of vaginal laxity after delivery: nonsurgical vaginal tightening. *J Sex Med*, 2010;7:3088-3095.
19. ALINSOD R. Transcutaneous Temperature Controlled Radiofrequency for Orgasmic Dysfunction. *Laser Surg Med*, 2016;48:641-645.
20. MAGON N, ALINSOD R. ThermiVA: The Revolutionnary Technology for Vulvovaginal Rejuvenation and Noninvasive Management of Female SUI. *J Obstet Gynecol India*, 2016;66:300-302.
21. BAUMANN L, ZELICKSON B. Evaluation of Micro-Focused Ultrasound for Lifting and Tightening Neck Laxity. *J Drugs Dermatol*, 2016;15:607-614.
22. BRAUER J, NECKMAN JP, ZELICKSON B *et al.* A Prospective Study of Axillary Hair Reduction in Patients Treated With Microwave Technology. *Dermatol Surg*, 2017;43:558-565.
23. NASR M, JABBOUR S, HABER R *et al.* Comparison of microwave ablation, botulinum toxin injection, and liposuction-curettage in the treatment of axillary hyperhidrosis: A systematic review. *J Cosmet Laser Ther*, 2017;19:36-42.
24. KURTA AO, GLASER DA. Emerging Nonsurgical Treatments for Hyperhidrosis. *Thorac Surg Clin*, 2016;26:395-402
25. HEXSEL D, HEXSEL CL, WEBER MD. Social impact of cellulite and its impact on quality of life. In: Goldman MP, Hexsel D, editors. Cellulite pathophysiology and treatment. 2nd ed. London: Informa; 2010.
26. SAINIO EL, RANTANEN T, KANERVA L. Ingredients and safety of cellulite creams. *Eur J Dermatol*, 2000;10:596-603.
27. NÜRNBERGER F, MÜLLER G. So-called cellulite: an invented disease. *J Dermatol Surg Oncol*, 1978;4:221-229.
28. HEXSEL D, ABREU M, RODRIGUES TC *et al.* Side-by-side comparison of areas with and without cellulite depressions using magnetic resonance imaging. *Dermatol Surg*, 2009;35:1471-1477.
29. ALAM M, OMURA N, KAMINER MS. Subcision for acne scarring: technique and outcomes in 40 patients. *Dermatol Surg*, 2005;31:310-317.
30. KAMINER MS, COLEMAN WP, WEISS RA *et al.* Multicenter Pivotal Study of Vacuum-Assisted Precise Tissue Release for the Treatment of Cellulite. *Dermatol Surg*, 2015;41:336-347.
31. KAMINER MS, COLEMAN WP, WEISS RA *et al.* Tissue stabilized-guided subcision for the treatment of Cellulite: a multicenter pivotal study with two-year follow-up. *Dermatol Surg*, 2016;42:1213-1216.
32. KAMINER MS, COLEMAN WP, WEISS RA *et al.* A Multicenter Pivotal Study to evaluate Tissue stabilized-guided subcision using the Cellfina device for the Treatment of Cellulite with 3-year follow-up. *Dermatol Surg*, 2017;43:1240-1248.

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

Le **nouveau portail** de Performances Médicales | www.performances-medicales.com |

performances
médi.cales

QUI SOMMES-NOUS NOS REVUES NOS ÉDITIONS SPÉCIALES NOS CONGRÈS

Médicaments qui peuvent causer
ou exacerber une insuffisance cardiaque
Par F. Delahaye

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES | RECOMMANDATIONS ACC/AHA

NOS REVUES

réalités n° 327
CARDIOLOGIQUES

réalités n° 210
PÉDIATRIQUES

réalités n° 241
OPHTALMOLOGIQUES

réalités n° 20
CHIRURGIE PLASTIQUE

L'ANNÉE
OPHTALMOLOGIQUE
QUOI DE NEUF
EN 2016?

ACCÉDER AU SITE

S'ABONNER À LA VERSION PAPIER

réalités n° 184
GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

réalités n° 262
DERMATOLOGIE ET VÉNÉROLOGIE

réalités n° 339
DERMATOLOGIE ET VÉNÉROLOGIE

réalités n° 18
Revue Française
des Spécialistes de la Rétine

ACCÉDER AU SITE

S'ABONNER À LA VERSION PAPIER

NOS CONGRÈS

JIFRO

JIRD

JIRP

JOURNÉES INTERACTIVES
DE FORMATION DE RÉALITÉS
OPHTALMOLOGIQUES

JOURNÉES INTERACTIVES
DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES
EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

JOURNÉES INTERACTIVES
DE RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

EN SAVOIR PLUS

Un accès à **tous nos sites** de spécialités à partir
d'une seule et même inscription.

*Depuis 10 ans,
ma peau me gâche la vie, dans mes loisirs,
dans mon travail, dans mon sommeil.*

MA PEAU EST UNE PRISON

La Dermatite Atopique Sévère est une maladie inflammatoire chronique de la peau⁽¹⁾; elle isole et fait souffrir.

Cette maladie est due à une anomalie de la réponse immunitaire et une déficience de la barrière cutanée⁽¹⁾.

Elle se caractérise par des démangeaisons persistantes et intenses, des rougeurs et des lésions cutanées récurrentes pouvant aller jusqu'à des surinfections. Elle évolue par poussées⁽¹⁾.

Au cours de sa maladie, près d'1 patient sur 2 a son sommeil perturbé au moins 5 nuits par semaine⁽²⁾.

Si vous pensez être concerné, sortez de votre prison, parlez-en à votre médecin.

#MaPeauEstUnePrison



La seule association de patients en France mobilisée pour soutenir la recherche, informer et soutenir les malades et leur famille.
Besoin d'aide : associationeczema.fr

SANOFI GENZYME 

Sanofi-Genzyme et Regeneron s'engagent à faire avancer la recherche en dermatologie pour répondre aux besoins non satisfaits des patients souffrant de dermatite atopique sévère.

^{1/} Weidinger S et al. The Lancet 2016 March 12, 387(10023):1109-1102
^{2/} Simpson EL et al. J Am Acad Dermatol 2016 Mar;74(3):491-498