

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



Mensuel #

242

• Avril 2015

Cahier 1



L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE QUOI DE NEUF EN 2014 ?



Pub TOCTINO

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

PUBLICITÉ

D. Chargy

CHEF DE PROJET WEB

J. Nakache

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

Imprimeries de Champagne
Z.I. Les Franchises
Rue de l'étoile - 52200 Langres
Commission Paritaire: 0117 T 81119
ISSN: 1155-2492
Dépôt légal: 2^e trimestre 2015



Cahier 1 #242
Avril 2015

⇒ L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE QUOI DE NEUF EN 2014?

- 11** Quoi de neuf dans le psoriasis?
J. Parier, M. Perrussel,
M. Jeanmougin, P.-A. Bécherel,
E. Begon
- 29** Quoi de neuf en pathologie infectieuse?
P. Berbis
- 35** Quoi de neuf en pathologie unguéale?
R. Baran
- 41** Quoi de neuf dans les dermatoses
allergiques: la dermatite atopique
O. Bayrou
- 49** Quoi de neuf dans l'acné?
F. Ballanger-Desolneux
- 57** Quoi de neuf dans le cuir chevelu?
P. Reygagne
- 69** Quoi de neuf en pathologies
tumorales cutanées?
S. Monestier-Gasmi,
C. Gaudy-Marqueste, M.-A. Richard,
J.-J. Grob
- 80** Quoi de neuf en dermatologie
pédiatrique?
H. Aubert
- 85** Quoi de neuf en dermatologie
esthétique?
C. Beylot
- 96** Quoi de neuf en chirurgie
dermatologique?
P. Guillot, J.-M. Amici,
D. Lebas, A. Ly
- 104** Quoi de neuf en laser?
M. Jourdan, M. Naouri, J.-M. Mazer

Un cahier 2: "Dermatologie Esthétique n° 7",
un cahier 3: "La Technique des Trois Triangles",
et un cahier 4 "Silhouette Soft® et Ellansé™"
sont routés avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 103.

Pub STELARA

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

→ J. PARIER¹, M. PERRUSSEL²,
M. JEANMOUGIN¹,
P.-A. BÉCHEREL³, E. BEGON⁴

¹ Cabinet libéral Saint-Maur-des-Fossés,
Membre du RESOPSO, Service Dermatologie
du Pr Bagot, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

² LIMEIL-BRÉVANNES.

³ Unité de Dermatologie,
Hôpital privé d'ANTONY.

⁴ Chef du service de Dermatologie,
Hôpital René-Dubos, PONTOISE,
Président de l'association RESOPSO,
PONTOISE.



Toujours beaucoup de publications sur les comorbidités. Non seulement leur dépistage par le dermatologue doit être systématique, mais il faut sensibiliser le patient au fait que sa maladie requiert tout particulièrement une bonne hygiène de vie.

La photothérapie continue à innover en cherchant à cibler l'irradiation sur les lésions, à l'associer à des traitements un peu inattendus comme le méthotrexate et à actualiser, en la rendant plus efficace et contrôlée, l'héliodermie plus facile à gérer à l'avenir que des cabines de plus en plus difficiles à trouver pour beaucoup de patients.

Les biothérapies déjà commercialisées confirment de plus en plus leur bonne tolérance à court et long termes, y compris chez la femme enceinte. Certaines localisations rebelles qui n'ont pas été ciblées par les études initiales ont été étudiées avec ces traitements qui donnent le plus souvent des résultats comparables à ceux obtenus sur les lésions ou les terrains plus classiques.

Enfin, toujours beaucoup de recherches de nouvelles molécules qui viendront s'ajouter à notre arsenal thérapeutique.



→ M. PERRUSSEL

Les comorbidités

Depuis 10 ans, le psoriasis – maladie cutanée inflammatoire chronique – s'affirme de plus en plus comme une maladie systémique dont la prise en charge est multiple. Plus de 3 % de

la population est atteinte, et il y a une haute prévalence chez ces patients de maladies cardiovasculaires, obésité, diabète, hypertension, dyslipidémie, syndrome métabolique, cancer, anxiété, dépression et maladie inflammatoire digestive.

L'augmentation du risque d'avoir une maladie coronarienne est encore démontrée chez les patients psoriasiques avec un terrain d'intolérance au glucose.

Chez l'enfant psoriasique, on retrouve la même association avec l'obésité et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire; il est même suggéré de promouvoir un mode de vie plus adapté à son terrain, peut-être plus génétique qu'acquis. Le psoriasis serait corrélé à un nouveau ratio "waist to height", c'est-à-dire taille/

taille, ou plus simplement hauteur sur périmètre abdominal. Cependant, la sévérité du psoriasis ne serait pas corrélée à l'importance de l'obésité ou du surpoids.

Les recherches d'associations pathologiques se font tous azimuts, et certaines s'avèrent positives.

- La maladie de Dupuytren, maladie fibreuse rétractive des paumes avec un taux de 19,6 % chez les sujets psoriasiques (avec une préférence pour les psoriasis palmoplantaires ou inversés) contre 3,6 % chez les patients non psoriasiques.

- Connue comme facteur de risque cardiovasculaire, l'hyperuricémie doit faire partie du bilan de prise en charge

PSORIASIS

de l'obésité, mais n'a pas de lien direct avec le psoriasis.

- Cette année, deux maladies infectieuses ont l'honneur : l'*Helicobacter pylori* dont une étude ne montre pas de lien entre l'existence du psoriasis et cette bactérie ; et la fréquente infection par *Candida albicans* avec candidose muco-cutanée chronique chez les patients traitée par IL17, mais cela semble plus en rapport avec ce médicament que directement avec la maladie.

- Controverse intéressante sur des conclusions d'un article dans le *British Journal of Dermatology* : le premier article insiste l'élévation du risque d'asthme chez les sujets psoriasique, mais une remarque publiée quelques mois plus tard précise l'absence de modérateurs comme la consommation tabagique et le BMI dans l'analyse des résultats.

- Deux études soulignent la fréquence de la parodontite, comorbidité ou conséquence du tabagisme plus fréquent chez nos patients. Des études devront confirmer.

- D'ailleurs, la sévérité du psoriasis adulte masculin est corrélée au tabagisme, mais pas avec la consommation d'alcool sur un article.

- Plusieurs articles confirment la prévalence de la dépression, de l'anxiété et des troubles de la fonction sexuelle (eux-mêmes plus présents si sexe féminin, patient âgé et atteint de rhumatisme psoriasique).

- À noter que l'alexithymie (difficulté à exprimer verbalement sa maladie) est une nouvelle pathologie associée au psoriasis.

En conclusion, **faites du sport** et tout ira mieux : c'est ce que conseillent et constatent les auteurs d'une étude qui montre qu'une activité physique régulière a un effet bénéfique sur l'évolution

naturelle du psoriasis, sur les comorbidités et le terrain psychologique.

Conflits d'intérêts : Investigateur et/ou conseiller pour Abbott, Pfizer, Janssen, Leo Pharma, Serono, Merck, Schering-Plough.



→ M. JEANMOUGIN

Actualités en photothérapie du psoriasis

Pour l'élaboration de ce *Quoi de neuf?*, la sélection des articles, obtenus à partir de données Medline, a privilégié ceux ayant un intérêt pratique en dermatologie quotidienne ou entrouvrant des innovations thérapeutiques comme l'association MTX-TL01, la photothérapie "ciblée" par l'appareillage Skintrek ou l'héliothérapie "sélective".

1. Des protocoles de photothérapie aux associations thérapeutiques

>>> En photothérapie TL01, les doses d'ultraviolets sont déterminées après mesure de la DEM (dose initiale 50 % de la DEM, incrément de 20 %) ou selon le phototype (par des protocoles préétablis). Ces deux techniques ont une efficacité et des effets secondaires identiques [1], ce qui conforte l'utilisation des protocoles selon le phototype, et permet de s'affranchir de la mesure de la DEM.

>>> Chez les obèses, le psoriasis est plus fréquent, plus sévère et le risque

d'érythème photo-induit est nettement plus élevé du fait de la proximité de la peau aux lampes UV. Cet effet secondaire est confirmé par une étude prospective irlandaise qui recommande chez les patients obèses (indice de masse corporelle [IMC] supérieur à 30, périmètre abdominal > 100) de réduire en photothérapie TL01 l'incrément des doses à 10 % plutôt que les 20 % classiques [2].

>>> L'association du méthotrexate (MTX) et de la photothérapie TL01 est très rarement réalisée alors qu'elle est synergique, ce que démontre une étude contrôlée irakienne [3] chez 113 patients psoriasiques sévères (PASI à 39) divisés en trois groupes comparables. Ils ont bénéficié soit de la photothérapie TL01 (trois séances par semaine), soit du MTX (0,2 mg par kilo avec un maximum de 20 mg par semaine), soit de l'association TL01 + MTX.

Si l'efficacité (réduction de 90 % du PASI) était identique dans les trois groupes (blanchiment obtenu respectivement dans 92,1 %, 89,2 % et 94,7 %), la durée pour l'obtenir était nettement différente : 11,4 semaines pour le groupe TL01 (n = 38) en 33,5 séances pour une dose cumulée de 34,5 J/cm² ; 20,9 semaines pour le groupe MTX (n = 37) (dose cumulée de 299 mg) contre 6,1 semaines pour le groupe TL01 + MTX (n = 38) (en 17,8 séances pour une dose totale de 12,1 J/cm², dose cumulée de méthotrexate 116 mg).

Le suivi sur une période d'une année après blanchiment (mais avec un traitement d'entretien) a constaté un taux de rechute (définie par un retour à 50 % du PASI initial) dans respectivement 14,3 %, 24,2 % et 8,3 %.

Ainsi, l'association TL01 + MTX est synergique, promettant une rémission plus rapide et une réduction des doses cumulatives de chaque thérapie. Il n'a pas été trouvé d'augmentation du risque

de prurit ou d'érythème UV-induit par le méthotrexate. L'augmentation (éventuelle) du risque carcinogène n'est pas discutée dans cet article.

>>> Dans 17 cas d'épuisement d'une biothérapie (8 etanercept, 4 adalimumab, 3 ustékinumab, 1 éfalizumab, 1 infliximab), l'association d'une cure de photothérapie TL01 (25 séances) permet de récupérer la bonne réponse initiale et de continuer la thérapie seule dans 16 cas, avec un bon résultat sur un recul de 30 mois [4]. Néanmoins, d'autres études sont nécessaires pour étudier la sécurité de cette association, notamment pour les anti-TNF qui pourraient accroître le risque de photocarcinogénèse.

>>> Les dermatologues égyptiens ont conduit une étude randomisée [5] comparant l'efficacité de la PUVA orale (0,7 mg de 8 méthoxyporalène 2 heures avant les séances) à celle de la photothérapie UVA à large spectre (UVA-LS) dans une cabine Waldmann équipée de 26 tubes classiques F85-100W (émettant 20 % d'UVA 2 et 80 % d'UVA 1 avec un pic à 355 nm).

61 patients atteints de psoriasis sévère (PASI 21-23) ont bénéficié de trois séances par semaine jusqu'au blanchiment avec un maximum de 48 séances. Ils recevaient soit de la PUVA (n = 30), soit des UVA-LS à 10 J/cm² (n = 16) ou à 15 J/cm² (n = 15).

Si les résultats sont comparables entre les deux techniques jusqu'à la 24^e séance, l'évaluation finale est nettement en faveur de la PUVA avec un résultat excellent (85 à 100 % d'amélioration) dans 76,7 % des cas contre 31,3 % pour les UVA-LS 10 J/cm² et 33,3 % pour les UVA-LS 15 J/cm². Les mauvais résultats (inférieure à 50 % d'amélioration) sont nettement plus fréquents avec les UVA-LS (31,3 % pour 10 J/cm², 40 % pour 15 J/cm²) qu'avec la PUVA (13,3 %).

2. De la photothérapie "ciblée" au risque carcinogène des UVB

>>> Les dermatologues allemands d'Hanovre ont développé un lit d'exposition UV (délivrant des UVA ou des UVB) très particulier par une irradiation sélective de la peau lésionnelle, respectant la peau saine. Une caméra intégrée permet d'identifier les contours des lésions et de définir les zones "masquées". Ces données sont transmises à un module digitalisé équipé de multiples petits miroirs qui vont focaliser le rayonnement afin de n'exposer que certaines zones cutanées [6].

Cette photothérapie "ciblée" par l'appareillage Skintrek a été utilisée, en balnéothérapie ou en irradiation UVB, chez 28 psoriasiques dans une étude de non infériorité. Elle permet d'obtenir une efficacité comparable à celle de la balnéo-puvathérapie classique ou de la photothérapie TL01 traditionnelle, tout en ayant protégé la peau saine, ce qui laisse espérer une réduction des risques carcinogènes de vieillissement cutané. À suivre...

>>> Dans une cohorte de 162 patients caucasiens atteints de psoriasis, âgés de 56 ans ($\pm$ 13,5 ans), ayant bénéficié pendant 5 ans d'au moins 100 séances de photothérapie UVB à large spectre (n = 30, 208 séances en moyenne), à spectre étroit (n = 69, 214 séances) ou ayant utilisé les deux techniques (n = 63, 428 séances), nos collègues suédois ont observé 2 mélanomes, 6 carcinomes basocellulaires et 18 kératoses actiniques (dont un Bowen) chez 21 sujets, tous âgés de plus de 50 ans.

Ce risque carcinogène augmente avec l'âge et le nombre de séances, mais n'est pas corrélé au type d'UVB. Cependant, la comparaison avec le registre suédois de cancers cutanés (incidence de 9,6 % entre 60 et 69 ans) ne montre pas d'augmentation

du risque cancérigène par rapport à la population générale [7]. Il n'en demeure pas moins que nos patients sous photothérapies doivent être examinés régulièrement, même après l'arrêt de la photothérapie, surtout s'ils ont plus de 50 ans.

3. De la photothérapie à domicile à l'héliothérapie sélective

En France, comme aux États-Unis, la diminution du nombre de centres où cabinets médicaux pratiquant la photothérapie incite à la recherche d'autres méthodes.

>>> La photothérapie UV à domicile (PUVD), utilisant des modules équipés de tube TL01, constitue une alternative intéressante en termes de sécurité, d'efficacité et de coût (cf. *L'Année Thérapeutiques* 2013, p. 18). Elle pourrait également être réalisée par des tubes UVA ; mais il est reconnu que l'efficacité antipsoriasique des UVA est bien plus faible que celle des UVB. Néanmoins, une étude contrôlée hollandaise chez 62 psoriasiques traités à domicile par une irradiation quotidienne de 7 minutes avec le module DermaSun Hélios (équipé de tubes UVA longs), pendant 6 mois, montre une réduction importante du PASI, de l'altération de la qualité de vie et de la quantité utilisée de dermocorticoïdes [8]. À confirmer...

>>> Après avoir calculé que la dose standard antipsoriasique en héliothérapie (exposition au soleil naturel) est de 318 J/cm² (après comparaison du spectre d'émission de la lampe TL01 et du spectre d'action antipsoriasique), les dermatologues polonais ont montré que cette dose peut être obtenue par 3 heures d'exposition au soleil zénithal (9 heures-12 heures GTM) entre le 15 mai et le 15 septembre en Pologne, notamment dans le sud du pays [9].

PSORIASIS

Pendant ces 4 mois, l'héliothérapie pourrait constituer une solution alternative à la photothérapie en cabine, à condition que les centres de santé ou le patient soient équipés de dosimètres appropriés permettant de calculer la durée du "bain de soleil" pour obtenir l'effet thérapeutique sans coup de soleil.

>>> Une autre approche de l'héliothérapie pourrait être de sélectionner dans le spectre solaire les UVB proches de 311 nm. C'est l'option choisie par nos collègues californiens en utilisant une crème filtrante spécialement formulée pour obtenir une absorption minimale entre 300 et 320 nm (pic à 310 nm), sa composition étant gardée secrète...

Dans une étude pilote en double aveugle, 12 patients ont appliqué sur des plaques de psoriasis localisées sur des segments de membres (avant-bras, dos des mains, jambes) soit 2 mg/cm² de la crème "filtrante" (n = 7), soit un placebo (n = 5) à savoir une crème solaire à large spectre de SPF2, la peau non lésionnelle étant protégée par un produit solaire SPF 50. La durée d'exposition au soleil était déterminée en fonction du phototype et de l'index UV (mesuré par radiomètre) et correspondait à la dose érythémale diminuée de 5 minutes [10].

Après 38 séances d'exposition (durée moyenne de 32 minutes pour un index UV moyen de 9), aucun patient ayant appliqué le placebo n'a eu de réduction des plaques de plus de 20 % alors que dans le groupe traité par la crème "filtrante", 3 sujets (43 %) ont obtenu un blanchiment complet et les 4 autres une amélioration entre 50 et 70 % sans effet secondaire remarqué.

Cette héliothérapie "sélective" paraît être intéressante, permettant d'obtenir une excellente compliance des patients, à condition que l'index UV soit suffisant selon la latitude et les saisons...

Bibliographie

1. PARLAK N, KUNDACKI N, PARLAK A *et al.* Narrowband ultraviolet B phototherapy stating and incremental dose in patients with psoriasis: comparison of percentage dose and fixed dose protocols. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2014 Nov 7. doi: 10.1111/phpp.12152
2. STORAN ER, GALLIGANT J, BARNES L. Phototherapy-induced erythema in patients with psoriasis and obesity treated with narrowband UVB phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2014;30:335-337.
3. AL-HAMANY HR, AL-MASHHADANI SA, MUSTAFA JH. Comparative study of the effect of narrowband ultraviolet B phototherapy plus methotrexate vs. narrowband ultraviolet B alone and methotrexate alone in the treatment of plaque-type psoriasis. *Int J Dermatol*, 2014 Apr 16. doi: 10.1111/ijd.12444.
4. BELINCHON I, ARRIBAS MP, SORO P *et al.* Recovery of the response to biological treatments using narrow band ultraviolet-B in patients with moderate to severe psoriasis: a retrospective study of 17 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2014;30:316-322.
5. EL-MOFY M, MOSTAFA WZ, YOUSEF R *et al.* Broadband ultraviolet A in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. *Int J Dermatol*, 2014;53: 1157-1164.
6. WERFEL T, HOLIANU F, NIEMANN KH *et al.* Digital ultraviolet (UV) therapy – a novel therapeutical approach for the targeted treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*, 2014 Oct 11. doi: 10.1111/bjd.13464. [Epub ahead of print]
7. OSMANCEVIC A, GILLSTEDT M, WENNEBERG AM *et al.* The risk of skin cancer in psoriasis patients treated with UVB therapy. *Acta Derm Venereol*, 2014;94: 425-430.
8. Franken SM, Witte BI, Pavel S *et al.* Psoriasis and daily low emission phototherapy; effects on disease and vitamin D level. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2014 Nov 7. doi: 10.1111/phpp.12151.
9. KRZYSCIN JW, NARBUTT J, LESIAK A *et al.* Perspectives of the antipsoriatic heliotherapy in Poland. *J Photochem Photobiol B*, 2014;140: 111-119.
10. GOREN A, SALAFIA A, MC COY J *et al.* Novel topical cream delivers safe and effective alternative to traditional psoriasis phototherapy. *Dermatologic Therapy*, 2014; 27:260-263.

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



→ J. PARIER

Les traitements locaux

Ce n'est pas cette année qu'il y aura une révolution dans le traitement local du psoriasis, traitement pourtant le plus prescrit dans cette pathologie, suffisant pour le plus grand nombre de patients ou en complément des traitements systémiques.

Le méthotrexate en local est le serpent de mer depuis des années. Cette fois-ci, les recherches *in vitro* en nanoparticules semblent permettre une pénétration encourageante.

Les statines *per os* donnent lieu à des publications sur de petites séries depuis des années sans convaincre sur le rapport bénéfice/risque. Un essai clinique lancé par un laboratoire sérieux va bientôt comparer la pravastatine en local contre le calcipotriol. À suivre...

Le plus innovant en local est l'écran solaire filtrant spécifiquement, les UVB de 310 nm, qui permettrait une photothérapie UVBTL01 solaire que Michel Jeanmougin a déjà détaillé.

Les traitements systémiques conventionnels

1. Les rétinoïdes

>>> **L'acitrétine** [1]: une étude rétrospective italienne monocentrique sur ce

Pub HUMIRA

PSORIASIS

traitement administré en monothérapie (seuls les émollients étaient utilisés en complément), entre 2006 et 2013, sur 46 patients est intéressante pour la gestion des doses.

En effet, les auteurs commencent par 10 mg par jour puis augmentent de 10 mg toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre une dose à la fois efficace et tolérée correctement, soit en moyenne 22,5 mg/j et sans jamais dépasser 50 mg/j. Ils poursuivent le traitement en diminuant la dose pour trouver le meilleur rapport bénéfice/effets secondaires quand un résultat stable est obtenu, en moyenne pendant 15 mois. À 16 semaines, le PASI 75 est atteint par 47,8 % des patients et le PASI 50 par 87 % des patients. Les effets secondaires sont ceux observés habituellement mais en moins grand nombre que dans des études utilisant des doses supérieures, surtout au début. Seulement 8,7 % des patients ont arrêté le traitement pour effets secondaires trop gênants ou efficacité insuffisante. Les effets secondaires sont réversibles en quelques semaines après l'arrêt ou la baisse de dose du traitement. Les principaux ont été 8,7 % d'hyperlipidémie, 13 % de chute de cheveux, 11 % de chéilite et 4 % de myalgies ou augmentation des transaminases.

Les limites principales de cette étude sont son caractère rétrospectif et le faible nombre de patients inclus. Mais ce traitement n'intéresse plus assez pour susciter des études plus structurées, et elle a été bien faite.

L'acitrétine reste un traitement intéressant en sachant bien le manier, sans hésiter à donner de faibles doses au début; elles sont efficaces et ne découragent pas le patient par l'afflux d'effets secondaires gênants. Il peut être gardé au long cours s'il est suffisamment efficace et toléré, et il y a peu d'échappements thérapeutiques.

>>> **L'alitrétinoïne** [2] suscite toujours des publications anecdotiques pour le

nombre de patients, mais qui montrent que certains utilisent ce traitement avec succès pour les psoriasis palmoplantaires.

Il s'agit d'une conférence lors du congrès sud-coréen avec présentation de 5 patients atteints de psoriasis palmoplantaires qui avaient résisté au traitement local par dermocorticoïdes, à l'acitrétine et à la photothérapie locale. Ils ont reçus 30 mg/j d'alitrétinoïne pendant 12 semaines, et ont été évalués notamment par le mPPPASI (score PASI adapté à ce type de psoriasis) qui, en moyenne, est passé de 24,2 à 1,5. En dehors de quelques maux de tête lors de la première semaine, il n'y a pas de problème. En conclusion: intéressant mais il faudrait des études contrôlées et sur une plus grande échelle. Cependant, il ne faut pas oublier de l'utiliser en cas d'impasse thérapeutique, chez la femme car l'éviction des grossesses n'est que de 1 mois après l'arrêt et pour son temps éventuellement long de rémission après 3 à 6 mois d'utilisation.

Une étude est en cours sur 2 ans pour voir dans "la vraie vie" quel est le temps de rémission et l'impact socioprofessionnel de ce traitement. Le résultat sera pour l'année prochaine...

2. La ciclosporine

Une étude japonaise, ouverte mais prospective et multicentrique – intéressante sur l'utilisation de petites doses intermittentes administrées à des patients atteints de psoriasis modérés à sévères [3] – porte sur 73 patients traités par 2,5 mg/kg/j de ciclosporine jusqu'à l'obtention du PASI 75, puis le traitement est arrêté et repris quand la rechute est d'au moins 50 % par rapport au résultat de fin de traitement. En moyenne il faut 50 jours pour atteindre le PASI 75, et la rechute intervient après 94 jours en moyenne. Lors du second traitement, le temps pour atteindre le PASI 75 est un peu plus long de 60 jours. L'utilisation de cette petite dose a généré un faible

pourcentage d'effets secondaires, avec seulement 1 cas d'HTA.

Le traitement par la ciclosporine cherche à être le plus court possible puisque, pour une vie, il est recommandé de ne pas dépasser 2 ans de prescription pour le psoriasis; mais si le traitement peut parfois entraîner des rémissions de quelques mois, ce n'est que si l'inflammation est bien calmée. Des auteurs [8] ont eu l'idée d'appliquer la vidéodermatoscopie pour affiner la clinique et savoir quand arrêter le traitement chez 20 patients. Ils ont constaté que la vidéodermatoscopie montrait une nette amélioration en retard par rapport à la clinique (PASI) sur la moitié des patients. Serait-ce un test pour savoir quand arrêter le traitement?

3. Le méthotrexate (MTX)

Beaucoup de publications sur le MTX cette année. Plusieurs en dermatologie, rhumatologie et même cardiologie, tendent à prouver son effet protecteur cardiovasculaire.

À un congrès de cardiologie italien, un orateur a présenté une revue large de la littérature [4] dans laquelle il avait gardé huit études observationnelles correspondant à des critères cardiologiques stricts. La conclusion était que le MTX utilisé plus de 3 mois correspondait à une diminution du risque d'événements cardiovasculaires majeurs de 21 % avec, bien sûr, la nécessité de faire des études prospectives pour vérifier ces données, et que ce devait être par son effet anti-inflammatoire car il ne semblait pas agir sur les facteurs de risque cardiovasculaire habituels comme les troubles lipidiques, l'agrégation plaquettaire et l'insulinorésistance. En revanche, une autre étude [5] publiée dans le *Journal of the European Academy of Dermatology* en janvier 2015 sur 60 patients psoriasiques appariés avec 60 patients en bonne santé, comparables quant à l'âge et au sexe, a dosé les adipokines

inflammatoires, le taux d'insuline et l'insulinorésistance. Ces trois index sont augmentés chez les patients psoriatiques en corrélation avec la sévérité de la maladie. Les traitements du psoriasis, locaux ou généraux, font baisser les deux premiers index, et seul le méthotrexate fait baisser l'insulinorésistance. Les rhumatologues font les mêmes constations au congrès EULAR 2014 en faisant une revue de leur littérature sur le sujet : les anti-TNF et le MTX semblent être des protecteurs cardiovasculaires alors que les corticostéroïdes aggravent ces problèmes.

Une étude mondiale sur les pratiques d'utilisation du MTX publiée sur le journal européen de l'académie de dermatologie a montré des méthodes de prescriptions et surtout de surveillance très disparates. Une étude pakistanaise prospective [6] mais non randomisée est surprenante, car 73 patients ont reçu 7,5 mg par semaine de MTX pendant 8 semaines avec des résultats étonnamment favorables pour cette dose : 40 % quasiment blanchis et 60 % améliorés partiellement mais au moins à PASI 75 et, parallèlement, 8 patients sont sortis de l'étude pour élévation des transaminases. Y a-t-il des populations de sensibilité différente ? Ou ces patients ayant reçu très peu de traitements antérieurement étaient-ils plus sensibles, comme on l'observe pour les patients "vierges" de traitements biologiques qui sont plus répondeurs que ceux qui en ont déjà reçus ?

Le MTX est utilisé depuis longtemps chez l'enfant par les rhumatologues, mais il y avait peu d'études en dermatologie dans cette indication. Les Néerlandais ont pratiqué une étude [7] observationnelle prospective sur 48 semaines de traitement pédiatrique avec le méthotrexate sur 25 patients d'âge moyen 13,5 ans, atteints de psoriasis modérés à sévères. La dose administrée a été de 10-15 mg/m² soit 0,33 mg/kg en moyenne, c'est-à-dire une dose équivalente chez l'adulte de 20 mg/60 kg. Le PASI 50 a été atteint

respectivement dans 36 %, 68 %, 79 % et 73 % à 12, 24, 36 et 48 semaines, et le PASI 75 dans 4,3 %, 33 %, 40 % et 29 % aux mêmes bornes. Les effets secondaires ont été un peu de fatigue et de nausées sévères dans 5 cas et une pneumonie. Une étude est en cours chez l'enfant avec une comparaison de traitement entre l'adalimumab, le MTX et un placebo.

La toxicité du MTX donne aussi lieu à des publications. Plusieurs articles issus de pays où le médicament – certes n'est pas onéreux, mais les biologies fréquentes en début de traitement doivent être plus difficilement accessibles au niveau financier – rapportent des cas d'ulcérations mucocutanées, ou des aplasies médullaires en rapport avec des suivis insuffisants, qui ne permettent pas de repérer les rares cas de complications hématologiques précoces. Le centre suisse de suivi des intoxications sur 10 ans a mis en évidence seulement 13 cas correspondant à des surdosages, avec 3 cas mortels par aplasie médullaire. Mais une publication dans un journal de toxicologie [12], réunissant les données de six centres antipoison qui traitent tous les ans 180 000 intoxications, n'ont mis en évidence que 63 cas pour le psoriasis pour le MTX sans constat de mort, coma, aplasie aiguë ou défaillance rénale. Donc, toujours bien prescrire en se mettant d'accord sur le jour de prise unique par semaine et en précisant sur la prescription ce jour et pratiquer les biologies de départ aux fréquences recommandées, soit une fois par semaine pendant 1 mois, ensuite une fois par mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois (recommandations du groupe psoriasis de la SFD publiées il y a 3 ans).

Le journal de l'académie américaine rapporte un cas de fibrose pulmonaire non réversible aux doses thérapeutiques, et l'interprète comme une idiosyncrasie exceptionnelle ; mais devant toute dyspnée d'apparition progressive sous méthotrexate, il faut rester vigilant et adresser au pneumologue.

Quant à l'hépatotoxicité, les articles déjà parus ne sont pas convaincants quoique rassurants, car ils se basent sur des données rétrospectives qui ne tiennent pas compte précisément du poids et de la consommation d'alcool. Les conclusions sont : si elles montrent que la fibrose hépatique n'est pas liée à la dose cumulative (donc probablement pas en rapport avec le médicament lui-même), elles insistent sur la nécessité de pratiquer des études prospectives pour prouver sans aucune confusion la relative innocuité du traitement dans ce domaine [13]. Les rhumatologues qui n'avaient jamais été intéressés par la toxicité hépatique du médicament, ont fait une étude [14] rétrospective à Singapour sur 978 patients traités par méthotrexate pour une polyarthrite rhumatoïde qui présentaient une stéatose hépatique non alcoolique prouvée par FibroScan sans autre cause de problèmes hépatiques et une augmentation des transaminases, soit 46 patients. Ils ont comparé avec un groupe contrôle de patients ayant la même maladie, traités par le méthotrexate également. Ils ont comparé de nombreux facteurs pouvant influencer sur les deux groupes dont les traitements associés (léflunomide, APS), le BMI, le bilan lipidique, et le seul qui ressort significativement est la dose cumulée de méthotrexate. Mais la série n'est pas très grande, et le BMI n'est pas loin d'être significatif. Aurait-on simplement donné une dose plus élevée à ces patients un peu plus lourds ?

Cependant, les recommandations des experts européens ne préconisent plus jamais de biopsies hépatiques de surveillance, et ne limitent plus la prescription à une dose cumulative donnée. En revanche, tout le monde est d'accord sur la nécessité d'une surveillance hépatique pas seulement basée sur les transaminases qui semblent n'augmenter que tardivement s'il y a une toxicité chronique du MTX, et de pratiquer une ou deux fois par an le FibroScan ou le procollagène III ou le FibroTest. S'il y a des anomalies à un de ces tests, il faut demander un avis hépa-

PSORIASIS

tologique. Le traitement n'est pas contre-indiqué chez les patients en surpoids ou obèses, mais il faut être encore plus vigilant sur la surveillance hépatique.

Les traitements moins conventionnels

1. Les lasers [15]

Une comparaison intéressante pour le psoriasis des ongles entre le laser Excimer et le laser à colorant pulsé (LCP) a été pratiquée chez 42 patients dont une main était traitée par l'Excimer et l'autre par le LCP. L'Excimer était pratiqué deux fois par semaine pendant 3 mois et le LCP une fois par mois pendant 3 mois. Les patients étaient évalués par le NAPSI à 4, 8, 12 et 24 semaines. 304 ongles ont été traités : 148 par l'Excimer et 156 par le LCP. Les résultats ont montré une nette supériorité du LCP sur l'Excimer avec, en moyenne, un passage du NAPSI à 24 semaines de 29,5 à 3,2 et de 29,8 à 16,3 respectivement. Les lésions du lit sont beaucoup plus améliorées que les lésions matricielles.

2. L'ester d'acide fumarique [9]

Il continue à générer des publications. Il a donné lieu à une étude multicentrique, prospective sur 249 patients pour des psoriasis modérés à sévères sur 12 mois. À 1 an, en moyenne, les patients ont une amélioration de 75 % du DLQI et 63 % du PASI. Ces scores sont très honnêtes comparés aux biologiques. Il a donné lieu aussi à de petites séries publiées pour le psoriasis pédiatriques avec des résultats superposables.

Les associations de traitement

1. Méthotrexate plus pioglitazone [11]

C'est dans l'optique de donner une dose plus faible de MTX, donc moins potentiellement toxique, en augmentant l'effi-

cacité du traitement par un médicament que l'on peut donner sur le long terme et qui est peu toxique et peu cher que les auteurs ont proposé cette association. Les effets physiopathologiques sont complémentaires car la pioglitazone diminue la prolifération épidermique entre autres, et le MTX agit surtout en inhibant les lymphocytes impliqués dans le psoriasis. Un essai thérapeutique sur 44 patients randomisé en deux groupes MTX seul ou MTX plus pioglitazone pendant 16 semaines. Les doses de MTX ont été assez modérées, car elles n'ont pas dépassé 15 mg/semaine. Les résultats sont significativement meilleurs dans le groupe association pour le PASI 75 ; ils atteignent dans 70 % des cas pour l'association et 60,2 % pour le MTX seul, mais la différence n'est pas significative en termes de qualité de vie.

2. Glucoside de pivoine plus acitrétine [10]

Les Chinois testent régulièrement des médicaments traditionnels selon les méthodes scientifiques. Ils présentent ici un essai multicentrique, en double aveugle, randomisé avec un groupe contrôle placebo pour 108 patients pendant 12 semaines. Ils se répartissent en un groupe recevant le placebo plus l'acitrétine et un groupe recevant le glucoside de pivoine plus l'acitrétine. Le PASI 50 est atteint dans 90 % des cas dans le groupe association et 70,5 % dans l'autre groupe, et les transaminases ont augmenté dans respectivement 6,8 % et 22,2 % des cas.

Bibliographie

1. BORCHI A *et al.* Low-dose acitretin in treatment of plaque-type psoriasis: descriptive study of efficacy and safety". *Acta Derma Venereol*, 2014 June 30.
2. RYU H. *et al.* Palmoplantar pustular psoriasis treated with alitretinoin. *J Dermatol*, Conference : 3rd Eastern Asia Dermatology Congress Jeju South Korea conference publication, pp 112, October 2014.
3. IRO T *et al.* Efficacious treatment of psoriasis with low-dose and intermittent

cyclosporine microemulsion therapy. *J Dermatol*, 2014;41:377-381.

4. DE VECCHIS R *et al.* Protective effects of methotrexate against cardiovascular disorders in patients treated for rheumatoid arthritis or psoriasis: novel therapeutic insights coming from meta-analysis of the literature data. *Congresso nazionale di cardiologia dell ANMCO conference publication* 2014;15:e54.
5. RAJAPPA M *et al.* Effect of treatment with methotrexate and coal tar on adipokine levels and indices of insulinoreistance and sensitivity in patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2015;29:69-76.
6. HAIDER S *et al.* Efficacy of methotrexate in patients with plaque type psoriasis. *Pak J Med Sci*, 2014;30:1050-1053.
7. VAN GEEL MJ *et al.* Effectiveness and safety of methotrexate in pediatric psoriasis: a prospective daily clinical practice study. *Conférence au congrès néerlandais de dermatologie*, janvier 2014
8. LACARRUBBA F *et al.* Persistence of capillaroscopy pattern after treatment of psoriasis with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:AB178.
9. WÄLKE F. Fumarate in daily practice for psoriasis: dosing, efficacy and quality of life. *Br J Dermatol*, 2014;171:1197-1205.
10. A multi-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of total glucosides of paeony combined with acitretin capsules for psoriasis vulgaris. *J Dermatol*, congress Jeju South Korea, 2014oct;41:97
11. LJEVARDI V *et al.* The efficacy of methotrexate plus pioglitazone vs. methotrexate alone in the management of patients with plaque-type psoriasis: a single-blind randomized controlled trial. *Int J Dermatol*, 2015;54:95-101.
12. BEBART VS *et al.* Acute methotrexate ingestions in adults: a report of serious clinical effects and treatments. *J Toxicol*, 2014;214:574. Epubmed 2014 April.
13. MAYBURY CM. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*, 2014;171:17-29.
14. Methotrexate-associated nonalcoholic Fatty liver disease with transaminitis in rheumatoid arthritis. *Scientific World Journal*, Volume 2014 (2014), Article ID 823763, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/823763>
15. AL-MUTAIRI N *et al.* Single blinded left-to-right comparison study of excimer laser versus pulsed dye laser for the treatment of nail psoriasis. *Dermatology and Therapy*, 2014;4:197-205.

Conflits d'intérêts : laboratoires Pfizer et Janssen pour des invitations à des congrès et réunions.



→ P.-A. BÉCHEREL

Actualités sur les biothérapies classiques : anti-TNF, anti-IL12/23

Cet article présente les nouveautés concernant les traitements biologiques parues en 2014 et début 2015.

1. Dosages d'anti-TNF : intérêt pour optimiser la réponse clinique en cas de perte de réponse ? Leçons apprises de nos confrères gastro-entérologues

L'utilisation des dosages d'anti-TNF peut-il aider à la prise en charge de ces patients ? Ainsi, chez les patients atteints de maladie de Crohn (MC) traités par infliximab en traitement d'entretien, une concentration sanguine d'infliximab considérée comme thérapeutique ($> 1,2$ g/mL) 4 semaines après la dernière perfusion d'infliximab est associée à un taux plus élevé de rémission clinique, à une diminution plus marquée de la C-réactive protéine (CRP) et à une amélioration plus fréquente des lésions endoscopiques [1]. Afif *et al.* ont suggéré, chez les sujets en perte de réponse à l'infliximab présentant des taux infrathérapeutiques d'infliximab et ne présentant pas d'anticorps dirigés contre les anti-TNF, que l'optimisation de l'infliximab était la meilleure option thérapeutique [2]. Cependant, un travail rétrospectif réalisé chez des malades en perte de réponse à l'infliximab a montré qu'une réponse clinique à l'optimisation était observée de manière équiva-

lente quels que soient les taux résiduels d'infliximab observés lors de la perte de réponse au traitement [3]. Ces résultats contradictoires ne permettent pas de conclure sur l'intérêt du dosage sanguin des anticorps monoclonaux et des anticorps anti-drogue chez les sujets en perte de réponse à un traitement anti-TNF.

Un travail récent a montré que l'ajout d'un traitement immunosuppresseur chez les patients présentant des anticorps dirigés contre l'IFX, et en perte de réponse au traitement, permettait d'obtenir une diminution du taux des anticorps et une augmentation des taux résiduels d'infliximab. Mais la corrélation clinique est loin d'être acquise [4].

2. Efficacité et tolérance globale des biothérapies au cours du psoriasis cutané pur

Dans une grande méta-analyse portant sur 48 essais randomisés (soit près de 17 000 malades !) [7], la molécule la plus efficace était l'infliximab (le critère retenu étant le PASI 75 entre S8 et S16). L'adalimumab et l'ustekinumab venaient ensuite avec la même efficacité, l'etanercept fermant la marche. Pas de différence notable en termes d'effets secondaires.

Une étude montre également que l'efficacité d'un second traitement par un autre anti-TNF est moins bonne si la première molécule n'a pas atteint au préalable le seuil de réduction de 75 % du PASI [8].

3. Persistance dans le temps de l'efficacité et de la satisfaction des patients sous biothérapie

Peu de données existaient jusqu'à présent sur la durée du traitement et la satisfaction des malades traités depuis au moins 1 an et conservant un DLQI < 5 (les "happy" drug survival tels que désignés dans ce papier). Un registre néerlandais nous révèle qu'après un an, à peu près 80 % des malades conservent

ce DLQI très favorable [9]. Une enquête de satisfaction chez 106 malades traités par biothérapies a montré des résultats très positifs à 3 et 6 mois en termes d'efficacité, de commodité et de satisfaction globale [9]. Une autre étude menée chez 193 malades a calculé que la durée moyenne du traitement par etanercept était de 3,8 ans avec 77 % des malades encore traités 1 an plus tard et 30 % à 7,5 ans [10]. Les facteurs associés à un maintien prolongé du traitement étaient : le sexe masculin, l'etanercept à faible dose (pas plus de 25 mg par semaine) et l'existence d'une biothérapie antérieure.

Les effets secondaires et l'efficacité de l'infliximab ont été évalués dans des conditions réelles de pratique clinique (*real world* ou "vraie vie") dans une étude prospective multicentrique de 660 malades [11]. À 50 semaines de traitement, 56,8 % atteignaient le PASI 75. Parmi ceux en PASI 75 à la 14^e semaine, 64,7 % maintenaient la réponse jusqu'à la semaine 50. Au-delà de ces 50 semaines, 66,3 % des patients maintenaient leur PASI 75 à la 98^e semaine. Les études "vraie vie" donneraient ainsi des résultats à long terme identiques à ceux des études préliminaires de phase 3.

Une étude monocentrique prospective a montré que la durée du maintien sous traitement ne dépendait ni du type de biothérapie ni d'un traitement antérieur par biologiques [12].

Concernant l'ustekinumab (Stelara), l'étude TRANSIT montre finalement que les effets de la molécule se maintiennent à 1 an et que, chez les malades à réponse insuffisante (PASI 75 non atteint à la semaine 28 ou à la semaine 40), l'augmentation des doses à 90 mg permettait de parvenir au PASI 75 chez 43 à 48 % à la 52^e semaine [13].

L'ustekinumab (UST) peut d'ailleurs être prescrit sans restriction après échec du méthotrexate (MTX). Cette même étude TRANSIT, randomisée et multi-

PSORIASIS

centrique, a évalué l'efficacité et la tolérance de deux modalités de transition MTX → UST: soit arrêt brutal du MTX, soit diminution progressive sur 4 semaines. Ces deux modalités de passage vers l'UST ont été identiques en termes d'efficacité et d'effets secondaires. L'UST peut donc être débuté dès l'arrêt du MTX. L'UST a aussi été évalué dans le traitement des atteintes unguéales psoriasiques au cours d'un essai contrôlé issu de l'étude PHOENIX 1 où, sur 766 patients, 71 % avaient une atteinte unguéale [14]. Les critères de jugement reposaient sur les scores NAPSI, PGA et le nombre d'ongles atteints. L'amélioration, significative *versus* placebo, se manifestait dès la 12^e semaine avec cependant une réponse plus tardive que pour les lésions cutanées. L'amélioration unguéale était cependant parallèle à l'amélioration cutanée, la corrélation entre les deux réponses augmentant avec le temps, comme dans l'étude EXPRESS plus ancienne portant sur l'infliximab [12]. La poursuite du traitement pendant 1 an était associée à une diminution des scores NAPSI, l'efficacité sur l'atteinte unguéale était indépendante d'une atteinte articulaire.

4. Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse

Il apparaît dans plusieurs études que le principal facteur prédictif d'une mauvaise réponse est un indice de masse corporelle élevé [15]. Mais le rôle d'une perte de poids sur l'évolution du psoriasis est débattu. Une étude randomisée portant sur 303 patients obèses atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère a distingué deux groupes: un avec régime hypocalorique associé à des exercices physiques réguliers contrôlés pendant 20 semaines, l'autre dont les malades ne recevaient que des conseils hygiéno-diététiques. Les malades inclus n'avaient pas tous été blanchis après 4 semaines de traitement systémique. La diminution moyenne du PASI après 20 semaines était de 48 %

dans le groupe traité et de 25,5 % dans le groupe contrôle. Le régime et la perte de poids semblent donc bien participer à l'amélioration de la maladie indépendamment du traitement.

5. Rôle des anticorps anti-TNF: point de vue du dermatologue

D'une manière générale, l'apparition d'anticorps sous biothérapie dépend de facteurs génétiques et pharmacocinétiques, du type de psoriasis (ancienneté et sévérité) et des intervalles entre les injections. Une étude récente a recensé l'ensemble des articles concernant les anticorps apparaissant sous infliximab, etanercept, adalimumab et ustekinumab et a étudié leur prévalence, leur association à une diminution de l'efficacité et l'intérêt éventuel d'une association au MTX pour en réduire le taux [16].

Parmi les biothérapies, seul l'etanercept est associé à des anticorps neutralisants ne modifiant pas l'activité du médicament (0 à 18 % selon les études). Les anticorps anti-infliximab (5,4 à 43,6 % selon les études) ou anti-adalimumab (6 à 45 %) peuvent être associés à une diminution de la concentration sérique du médicament et à une réduction d'efficacité. Cependant, les malades sous adalimumab sans anticorps pendant les 6 premiers mois auraient peu de chances d'en produire par la suite [17]. Chez ceux traités par adalimumab ou infliximab qui ont des taux élevés d'anticorps, il existe une relation inverse avec l'efficacité de la biothérapie [18]. Les anticorps anti-ustekinumab (3,8 à 6 % selon les études) seraient surtout de type neutralisant.

Au cours de la maladie de Crohn ou de la polyarthrite rhumatoïde, l'association des biothérapies au MTX permettrait de réduire l'immunogénicité de ces molécules. Il n'y a pas suffisamment d'argument actuellement pour retenir l'intérêt de cette association dans le psoriasis; mais de telles associations mériteraient d'être testées.

6. Données concernant une combinaison: etanercept + méthotrexate

Une grande méta-analyse récente a compilé plus de 500 malades issus de 17 études différentes. En effet, c'est pour le moment la seule association traitement biologique/traitement systémique oral bénéficiant d'études méthodologiquement correctes (au moins randomisées). Les résultats sont les suivants: plus de 75 % d'obtention d'un PASI 75 à 3 mois avec la combinaison contre 50 % pour l'etanercept seul [19]. Les résultats sont nets, mais il existait plus de 25 % d'effets secondaires répertoriés en plus. Faut-il alors diminuer les doses en cas d'association? Maintient-on alors d'aussi bons résultats? La suite dans le *Quoi de neuf?* de l'an prochain... Des études sont en cours pour répondre à cette question, et sans doute disposerons-nous de données concernant d'autres associations.

7. Taux d'infection au cours du psoriasis traité par biothérapie

Il s'agit d'une étude rétrospective présentée devant son importance aux réunions d'été de l'AAD, avant publication (*AAD Summer Academy Meeting* Chicago 2014, Kalb M., F027). Il s'agit du suivi systématique sur 5 ans de 22 753 malades souffrant de psoriasis sous biothérapie (etanercept, infliximab, adalimumab et ustekinumab), ou traitement systémique conventionnel. 554 hospitalisations pour infection sévère sur 10 000 malades/année d'exposition ont été recensées pour l'infliximab (tous confondus: tuberculoses, listérioses, septicémies, zona sévère...). Par comparaison: 261 hospitalisations sous photothérapie (données intéressantes, peut-être immunodépression autre que purement locale), 341 pour les non biologiques, 261 sous etanercept, 287 pour l'ustekinumab et 321 pour l'adalimumab. Les résultats sont statistiquement clairement significatifs. Peut-être cela conduit-il à être plus vigilant chez nos

patients sous infliximab au moindre syndrome fébrile, ou justifie-t-il un bilan préthérapeutique plus poussé.

La limitation de cette présentation réside tout de même dans l'hétérogénéité des malades inclus : il y avait davantage de patients souffrant de rhumatisme psoriasique dans le groupe infliximab. Or, le rhumatisme psoriasique est connu depuis longtemps pour favoriser en lui-même un taux plus élevé d'infections que le psoriasis cutané isolé.

8. Anti-TNF et reproduction

Grande revue en 2014 sur tous les effets des traitements biologiques sur les capacités reproductives humaines et la grossesse des malades traités [20]. Les messages essentiels sont les suivants.

>>> Tout d'abord, il existe un passage dans le lait maternel de toutes les molécules. Sur le site du CRAT, il est précisé que les biothérapies ne sont pas retrouvées dans le sang des enfants allaités par des mères sous ces traitements, ce qui n'a rien d'étonnant étant donné le mode d'administration purement parentéral des biothérapies. La conclusion est que l'allaitement n'est pas contre-indiqué. *A priori*, aucun retentissement des anti-TNF sur la spermatogenèse.

>>> Dans l'AMM des différents biologiques, il existe une contre-indication en cas de grossesse. Il n'existe néanmoins aucune tératogenèse démontrée, mais mieux vaut ne pas poursuivre un anti-TNF au-delà de 23 semaines de grossesse : le risque de fausses couches tardives est alors majoré, et le bébé à la naissance doit être considéré comme immunodéprimé pendant 6 mois, donc ne pas pratiquer de vaccins vivants. Ainsi, si le traitement n'est pas particulièrement recommandé pendant les grossesses, il n'est plus nécessaire de faire arrêter les biothérapies avant la conception, et ils peuvent être poursuivis jusqu'à ce que la femme se retrouve enceinte sans problème.

>>> Il faut donc juger au cas par cas. Plus de 50 % des patientes sont en effet améliorées pendant leur grossesse. Il vaut mieux arrêter un anti-TNF, si possible au cours du 1^{er} trimestre, et passer à un traitement topique ou éventuellement des UVB à spectre étroit. La ciclosporine est aussi possible en cas de poussée sévère.

>>> Les anti-TNF doivent donc rester uniquement une possibilité de troisième ligne au cours de la grossesse.

9. Pas plus de rechutes de cancers du sein sous anti-TNF

Il s'agit là d'une publication de nos collègues rhumatologues [21], qui ont étudié ce risque sur une population de femmes traitées par biologique pour une polyarthrite rhumatoïde. Le délai entre le cancer du sein initial (considéré bien sûr comme en rémission complète) et le début de l'anti-TNF était de 9,4 ans. 143 femmes ont été incluses, et il existait un groupe contrôle comparable de femmes avec antécédent de cancers du sein dont la polyarthrite n'était pas traitée par anti-TNF.

Les rechutes ont été strictement identiques : 9 dans chaque groupe (au bout de 7 ans en moyenne).

En connaissant le surrisque de cancer chez les patients souffrant de polyarthrites rhumatoïdes, ce résultat est plutôt encourageant pour nos patients psoriasiques, en respectant bien sûr la règle des 5 ans entre la rémission complète et le début d'un anti-TNF.

Bibliographie

1. MASER EA, VILLELA R, SILVERBERG MS *et al.* Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006;12:48-1254.
2. AFIF W, LOFTUS EV, FAUBION W *et al.* Clinical utility of measuring infliximab. *Am J Gastroenterol*, 2010;105:1133-1139.
3. PARIENTE B, CHAMBRUN GP, KRZYSIEK R *et al.* Trough levels of antibodies to infliximab may not predict response to inten-

sification. *Inflammatory Bowel Dis*, 2014;18:1199-1206.

4. BEN-HORIN S, WATERMAN M, KOPYLOV U *et al.* Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014;11:444-447.
5. LANGLEY RG, ELEWSKI BE, LEBWOHL M *et al.* Secukinumab in Plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*, 2014; 371: 326-338. doi: 10.1056/NEJMoa1314258. Epub 2014 Jul 9.
6. GORDON KB, KIMBALL AB, CHAU D *et al.* Impact of brodalumab treatment on psoriasis symptoms and health-related quality of life: use of a novel patient-reported outcome measure, the Psoriasis Symptom Inventory. *Br J Dermatol*, 2014;170:705-715.
7. SCHMITT J, ROSUMECK S, THOMASCHESKI G *et al.* Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 2014;170:274-303.
8. PIASERICO S, CAZZANIGA S, CHIMENTI S *et al.* Efficacy of switching between tumor necrosis factor- α inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare registry. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:257-262.
9. VAN DEN REEK JM, ZWEEGERS J, KIEVIT W *et al.* "Happy" Drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care – results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol*, 2014;171:1189-1196. doi: 10.1111/bjd.13087. Epub 2014 Oct 3.
10. VAN DEN REEK JM, VAN LUMIG PP, DRIESSEN RJ *et al.* Determinants of drug survival for etanercept in a long-term daily practice cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol*, 2014;170:415-424.
11. SHEAR NH, HARTMANN M, TOLEDO-BAHENA M *et al.* Long-term efficacy and safety of infliximab maintenance therapy in patients with plaque-type psoriasis in real-world practice. *Br J Dermatol*, 2014;171:631-641.
12. MENTING S.P., SITARAM A.S., VAN DER STOK HM *et al.* Drug survival not significantly different between biologics in patients with psoriasis vulgaris: a single center database analysis. *Br J Dermatol*, 2014 Mar 26. doi: 10.1111/bjd.13001.
13. REICH K, PUIG L, PAUL C *et al.* One-year safety and efficacy of ustekinumab and results of dose adjustment after switching from inadequate methotrexate treatment: the TRANSIT randomized trial in moderate to- severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2014;170:435-444.
14. RICH P, BOURCIER M, SOFEN H *et al.* Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol*, 2014;170:398-407.

PSORIASIS

15. EDSON-HEREDIA E, STERLING KL, ALATORRE CI *et al.* Heterogeneity of response to biologic treatment: perspective for psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2014;134:18-23.
16. HSU L, SNODGRASS BT, ARMSTRONG AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2014;170: 261-273.
17. MENTING SP, VAN LUMIG PP, DE VRIES AC *et al.* Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: one-year follow-up. *JAMA Dermatol*, 2014;150:130-136.
18. BITO T, NISHIKAWA R, HATAKEYAMA M *et al.* Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*, 2014; 170:922-929.
19. BUSARD C, ZWEEGERS J, LIMPENS J *et al.* Combined use of systemic agents for psoriasis: a systematic review. *JAMA Dermatol*, 2014;150:1213-1220.
20. YIU ZZ, GRIFFITHS CE, WARREN RB. Safety of Biological Therapies for Psoriasis: Effects on Reproductive Potential and Outcomes in Male and Female Patients. *Br J Dermatol*, 2014;3:485-491.
21. RAASCHOU P, FRISSELL T, ASKLING J. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. Published on line first, 8 August 2014.

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



→ E. BEGON

Nouvelles biothérapies

La palette thérapeutique des biothérapies du psoriasis est déjà large. Outre les traitements systémiques conventionnels, nous disposons de quatre biothérapies ayant l'AMM dans le psoriasis :

trois molécules anti-TNF (etanercept, adalimumab, infliximab) et un Ac monoclonal anti-IL12/23 l'ustekinumab. La machinerie biologique de l'inflammation est complexe, impliquant de nombreuses cytokines et agents transcriptionnels. De nombreuses autres protéines sont donc appelées à devenir la cible de nouveaux agents thérapeutiques inhibiteurs destinés à moduler l'autoinflammation.

L'attention portée à la voie IL23/Th17 a permis le développement de molécules inhibant la cytokine IL17 et son récepteur ainsi que la cytokine IL23. Au nombre de trois, les biothérapies anti-IL17 dont les résultats sont prometteurs, vont prochainement élargir notre arsenal thérapeutique.

De nouveaux immunomodulateurs oraux (qui ne sont pas des biothérapies mais des molécules de synthèse pharmacochimique), ciblant les JAK kinases et la phosphodiesterase, offrent également des possibilités de traitement systémique par voie orale.

1. Biothérapies anti-IL17 (tableau I)

Trois nouvelles molécules ciblant la cytokine IL17 ont été développées. Les interleukines IL17 jouent un rôle majeur dans la réponse inflammatoire, activent la prolifération kératinocytaire et induisent la sécrétion d'autres cytokines proinflammatoires tel l'anti-TNF. Les cytokines IL17A et IL17F sont produites par les lymphocytes Th17. La voie de différenciation des lymphocytes naïfs en lymphocytes LTh17 est sous la dépendance de l'IL23. L'ustekinumab, Ac monoclonal bloquant l'IL12/23, agit donc en amont.

Les Ac monoclonaux ciblant l'IL17 comptent actuellement trois molécules d'administration sous-cutanée dont le développement est très avancé : le secukinumab et l'ixekizumab ciblent spécifiquement IL17A, tandis que le

brodalumab cible le récepteur de l'IL17 bloquant plusieurs cytokines (IL17A, A/F et E). En ne prenant en compte que l'objectif thérapeutique le plus exigeant (PASI 90), les résultats sont respectivement à la semaine 12 de 70 % pour le secukinumab, 71 % pour l'ixekizumab et 75 % pour le brodalumab. Environ 4 patients sur 5 atteignent le PASI 75. Les courbes chronologiques d'efficacité montrent une réponse rapide dès le premier mois.

● Secukinumab (Cosentyx)

Le secukinumab, produit par le laboratoire Novartis, est actuellement la biothérapie anti-IL17 la plus avancée dans son développement et dont la mise sur le marché est attendue en 2017. Les différentes études prospectives cherchant à monter l'efficacité (ERASURE), préciser les modalités d'utilisation (SCULPTURE), la supériorité d'efficacité (FIXTURE), ont inclus 3 300 patients psoriasiques dans 35 pays différents. Dans les études randomisées *versus* placebo de phase III ayant inclus 2 044 patients, le secukinumab utilisé par voie sous-cutanée à la posologie de 300 mg/semaine pendant 5 semaines puis 300 mg/mois a permis une réponse PASI 75 chez 80 % des patients et un quasi-blanchiment/blanchiment chez les 2/3 d'entre eux. Le secukinumab montre une efficacité quelles que soient la sévérité initiale du psoriasis et l'antériorité thérapeutique (patients ou non traités par anti-TNF) [1].

Le secukinumab a montré un maintien de son efficacité à long terme à 1 an dans l'étude ERASURE double aveugle *versus* placebo, ayant inclus 738 patients (deux dosages 300 et 150 mg sous-cutanés *versus* placebo). À 1 an, un blanchiment (PASI 100) et un quasi-blanchiment (PASI 90) étaient observés chez 40 et 60 % des patients respectivement. Il n'existe pas d'immunisation antimolécule décrite comme avec les Ac monoclonaux anti-TNF. Des anticorps antimédicament n'ont été décou-

Pub SORIATANE

	Secukinumab (Cosentyx) [1]	Ixekizumab [2]	Brodalumab [3]	Tofacitinib (Xeljanz) [4]	Aprémilast (Otezla) [5]	Guselkumab [6]	MK - 3222 Tildrakizumab [7]
Mécanisme d'action	Anti-IL17A	Anti-IL17A	Anti-récepteur IL17 RA	Anti-Janus-kinase (JAK) Anti-JAK 1 et JAK1/JAK3	Inhibiteur phosphodiesterase 4	Anticorps monoclonal sélectif IL-23	Anticorps monoclonal sélectif IL23
Laboratoire	Novartis	Lilly	Amgen	Pfizer	Celgene	Janssen	Merck
Type molécule	Ac monoclonal recombinant humain	Ac monoclonal recombinant humanisé	Ac monoclonal recombinant humain	Molécule de synthèse	Molécule de synthèse	Ac monoclonal recombinant humanisé IL23p19	Ac monoclonal recombinant humanisé IL23p19
Voie administration	Sous-cutané	Sous-cutané	Sous-cutané	Orale	Orale	Sous-cutané	Sous-cutané
Rythme d'injection	Jo, S1, S2, S4 puis mensuel	Jo, S2, S4, S8, S12, S16 puis mensuel	Injection / 15 jours	2 prises par jour	2 prises par jour	200 mg Jo, S4 puis /3 mois	200 mg Jo, S4 puis /3 mois
Efficacité PASI 75	82 % à la posologie 300 mg (S12)	77-82 % selon posologie 25/150 mg	82 % à la posologie 210 mg/15 j	67 % à la posologie 15 mg x 2/j	33 % à la posologie 30 mg	81 % à la posologie 200mg/12 sem.	76 % à la posologie 200mg/12 sem.
Efficacité PASI 90	70 % à la posologie 300 mg (S16)	50-71 % selon posologie 25/150 mg	75 % à la posologie 210 mg/15 j	33 % à la posologie 15 mg x 2/j		30 %	51 %
Efficacité PASI 100	42 % à la posologie 300 mg (S16)	17-39 % selon posologie 25/150 mg	62 % à la posologie 210 mg/15 j				
Tolérance	Tolérance similaire au placebo Cas de neutropénie non compliquée Infections candidosiques mineures	Tolérance similaire au placebo Cas de neutropénie non compliquée Infections candidosiques mineures	Tolérance similaire au placebo Cas de neutropénie non compliquée Infections candidosiques mineures	Anémie et neutropénie transitoires Hyperlipémie – Cytolyse Réactivation <i>Herpesvirus</i> (études PR*)	Effets secondaires mineurs Diarrhée Troubles digestifs dose-dépendants Pas de toxicité d'organe	Tolérance satisfaisante à préciser	Tolérance satisfaisante à préciser
Études comparatives face à face	Efficacité supérieure à l'etanercept (étude FIXTURE) Efficacité supérieure à l'ustekinumab			Étude de non infériorité versus etanercept		Efficacité supérieure à l'adalimumab	
Efficacité rhumatisme psoriasique	Oui efficacité prouvée Rhum Pso / SPA*** ACR 20 atteint par 52 % des patients (S24)	Oui efficacité probable ; étude en cours	Oui efficacité prouvée ACR 20 atteint par 64 % des patients (S24)	Oui efficacité probable; étude en cours	Oui efficacité prouvée ACR 20 atteint par 40 % des patients (S16)		
Autres indications potentielles	Essai négatif défavorable dans le Crohn		Essai négatif défavorable dans le Crohn	Efficacité prouvée PR Pas d'efficacité Crohn Efficacité dans RCH**			
AMM	Obtention AMM européenne 2014 Psoriasis cutané en 1 ^{re} intention systémique Mise sur le marché 2016 ?	Attente AMM	Attente AMM	AMM acceptée indication PR par FDA**** Mais AMM européen (EMA) rejeté (en appel)	Obtention AMM européenne 2014 Psoriasis cutané et rhumatisme psoriasique Mise sur le marché 2016 ?	Attente AMM	Attente AMM

* PR : polyarthrite rhumatoïde ; ** RCH : rectocolite hémorragique ; *** SPA : spondylarthrite ankylosante ; **** FDA : Food and Drug Administration. [1] Secukinumab. LANGLEY RG et al. NEJM. 2014. [2] Ixekizumab. LEONARDI C et al. NEJM. 2012. [3] Brodalumab. Papp KA et al. NEJM. 2012. [4] Tofacitinib. Papp KA et al. Br J Dermatol. 2012. [5] Apremilast. Papp KA et al. Lancet. 2012. [6] Guselkumab. Sofen H et al. J Allergy Clin Immunol. 2014. [7] Tildrakizumab. Papp K et al. AAD Miami Congress 2013. Oral presentation.

TABLEAU I.

verts que de façon très marginale dans les études secukinumab ERASURE et FIXTURE (cinq tests positifs sur 1 718 patients testés) [2].

L'efficacité de cet anti-IL17 est supérieure aux biothérapies existantes, et cette supériorité est établie dans deux études "face à face" : *versus* etanercept Enbrel et *versus* ustekinumab Stelara plus récemment. Dans l'étude FIXTURE, le secukinumab se montrait supérieur à l'etanercept à la semaine 12 avec un score PASI 75 et PASI 90, atteint par 77 % et 54 % des patients dans le bras secukinumab 300 mg respectivement, comparé à 44 % et 20 % pour l'etanercept. [3]

Le laboratoire Novartis a publié un communiqué sur l'étude CLEAR (*Comparison to assess long-term efficacy, safety and tolerability of secukinumab vs. ustekinumab*) comparant la nouvelle molécule anti-IL17 secukinumab Cosentyx à l'ustekinumab Stelara. Cette étude ayant inclus 679 patients a été poursuivie jusqu'à 52 semaines et montre, selon Novartis, une supériorité de l'anti-IL17 en termes de quasi-blanchiment à S16. La publication est attendue prochainement.

Le secukinumab sera proposé en auto-injecteur dont l'efficacité a été montrée dans l'étude JUNCTURE [4].

● Brodalumab

Le brodalumab est un Ac monoclonal humain dirigé contre le récepteur A de l'IL17 (IL17RA), et bloque non seulement l'IL17A comme les deux autres molécules mais également l'IL17F et C. Cette voie cytokinique est donc plus fortement inhibée. Cette molécule a donc une potentialité de blocage plus large et profonde. Le brodalumab permet, à 3 mois, la réponse la plus forte de toutes les biothérapies en termes de blanchiment avec une action rapide. Son efficacité est similaire chez les patients naïfs ou en échec d'une biothérapie.

Une étude d'utilisation en continu sur le long terme (2 ans, 120 semaines) du brodalumab 210 mg sous-cutané/15 jours a été publiée. Au 3^e mois, le score PASI 90 et PASI 100 est atteint par 85 et 70 % des patients sous brodalumab, suggérant une nette capacité de blanchiment rapide. À 2 ans, le score PASI 90 et PASI 100 est maintenu chez 63 et 51 % des patients, montrant un bon maintien de l'efficacité au prix toutefois d'un échappement modéré, comme décrit avec toutes les molécules [5].

● Ixekizumab

Cet Ac monoclonal humain anti-IL17, développé par le laboratoire Amgen, avait déjà montré dans une étude de phase III de schéma de dose *versus* placebo une excellente efficacité. Environ 80 % des patients étaient quasi blanchis et 40 % blanchis à la 12^e semaine sous ixekizumab.

L'étude OLE (*Open-label extension*) a poursuivi l'analyse de maintien thérapeutique jusqu'à 1 an chez 103 patients. À 1 an (S52), 77 % des patients conservent leur réponse PASI 75, montrant un maintien de la réponse notamment chez les bons répondeurs initiaux [6].

2. Les petites molécules de synthèse

● Tofacitinib (tableau I)

Les cytokines sont des molécules extracellulaires transmettant leur signal par différentes voies de signalisation, couplant des récepteurs membranaires et des voies moléculaires intracellulaires en cascades, aboutissant à une modulation de la transcription génique.

La voie JAK/STAT est une de ces voies de signalisation. Cette voie est ciblée par une molécule anti-JAK, le tofacitinib, inhibiteur de JAK 1/3 (Pfizer). Deux autres anti-JAK kinases sont en cours d'étude : ASP 015 K (Astellas) et bari-citinib (Lilly).

Le tofacitinib a montré une efficacité globalement similaire aux biothérapies anti-TNF dans le psoriasis en plaques (réponse PASI 75 chez 2/3 des patients).

Étude de non infériorité, l'étude OPT a comparé l'efficacité du tofacitinib 5 et 10 mg $\times$ 2/j oral à l'etanercept 50 mg $\times$ 2/semaine sous-cutané, en incluant 1 106 patients psoriasiques. À la plus faible posologie, le tofacitinib ne s'est pas révélé inférieur à l'etanercept Enbrel. La tolérance était identique pour les deux traitements (communiqué Pfizer, publication en cours). Cette étude ouvre la voie à un traitement oral du psoriasis d'efficacité similaire aux biothérapies par voie sous-cutanée.

● Aprémilast

La phosphodiesterase 4 (PDE4) est la prédominante phosphodiesterase impliquée dans la régulation de la réponse inflammatoire leucocytaire. Le niveau d'AMP cyclique intracellulaire est contrôlé par PDE4. L'inhibition de PDE4 élève le taux de l'AMP cyclique, molécule intracellulaire messagère fonctionnant comme immunomodulateur en diminuant la sécrétion de cytokines proinflammatoires. Cette molécule est ciblée par un immunomodulateur de synthèse, l'aprémilast, administrée par voie orale.

Dans les études randomisées en double aveugle contre placebo ESTEEM I et II, ayant inclus au total 1 257 patients présentant un psoriasis modéré à sévère, l'aprémilast a permis d'atteindre un résultat PASI 75 à la semaine 16 chez environ 29-33 % des patients significativement par rapport au placebo [7].

L'aprémilast anti-PDE4 a une efficacité modeste mais est dénuée de toxicité d'organe, de complications infectieuses et n'a pas montré d'anomalie biologique identifiée. Son effet secondaire majeur est digestif : diarrhée, nausées chez des patients régressant après le premier mois. Sa place reste à définir au sein

PSORIASIS

des traitements existants au vu de son médiocre impact dans le psoriasis en plaques étendu bien inférieur aux biothérapies, voire au méthotrexate.

Dans son communiqué du 20 novembre 2014, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé l'AMM de l'aprémilast Otezla dans les mêmes que les biothérapies : *“l'aprémilast est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance à un autre systémique incluant ciclosporine, PUVAthérapie et méthotrexate”*.

3. Biothérapies anti-IL23

La cytokine IL23 est un hétérodimère constitué des sous-unités p40 et p19. L'IL23 régule la différenciation des lymphocytes Th17 qui produisent la cytokine proinflammatoire IL17. L'anticorps monoclonal ustekinumab bloque conjointement les interleukines IL12 et IL23. Cependant, plusieurs études suggèrent que la cytokine IL23, et non l'IL12, est une cytokine clé dans la physiopathogénie du psoriasis [8].

Deux biothérapies anti-IL23 sont en cours de développement : le tildrakizumab (Merck) et le guselkumab (Janssen), administrées par voie sous-cutanée tous les 3 mois.

Le guselkumab est un Ac monoclonal humain dirigé spécifiquement contre l'IL23 via le blocage de la sous-unité p19. Une étude de phase II X-PLORE, menée jusqu'à 52 semaines, a inclus 293 patients répartis en trois bras : guselkumab 200 mg sous-cutané toutes les 12 semaines, adalimumab (43 patients) et placebo (42 patients). Le guselkumab se distingue nettement du placebo avec un score PASI 90 (quasi-blanchiment) atteint par 30 % des patients à 4 mois. Le score PASI 75 était atteint par 81 % des patients sous guselkumab et 70 % des patients sous

adalimumab (Humira). L'efficacité était maintenue à un an [9].

Une étude de phase II *versus* placebo, ayant inclus 335 patients, montre sensiblement la même réponse avec l'autre biothérapie anti-IL23 (tildrakizumab) avec une réponse PASI 75 atteint par 74 % des patients à la semaine 16 [10].

4. Quid de la sécurité d'emploi ?

Globalement, la tolérance de toutes ces molécules est satisfaisante, et le nombre d'effets secondaires majeurs est similaire au placebo dans la période comparative. Aucun cas d'infection opportuniste sévère de tuberculose n'a été détecté.

>>> **Sur le plan infectieux**, la génétique moléculaire indique que l'IL17A et l'IL17F sont impliqués dans la physiopathologie de la candidose mucocutanée chronique. Il est à signaler une incidence discrètement supérieure d'infections candidosiques non sévères dans l'étude FIXTURE comparant le secukinumab à l'etanercept. Aucune infection opportuniste ou mycobactérienne n'a été décrite dans les études impliquant les anti-IL17. Dans les études rhumatologiques, le tofacitinib entraîne un risque accru d'infections à herpès zoster (5 % des patients études PR) [11]. Dans une méta-analyse rhumatologique portant sur le tofacitinib, colligeant 4 789 patients, les auteurs retrouvent une incidence d'infections sévère de 3/100 patients-année traités [12]. Ce chiffre est similaire aux données de cohorte et méta-analyse ayant attiré au risque infectieux des anti-TNF.

>>> **Sur le plan hématologique**, des cas de neutropénie transitoires non compliquées ont été signalées avec tous les Ac anti-IL17 utilisés. Une lymphopénie et une neutropénie peuvent être observées sous tofacitinib de même qu'une hyperlipémie.

>>> **Sur le plan cardiologique**, plusieurs travaux suggèrent que l'IL17 est

une cytokine protectrice, notamment en réduisant l'activation endothéliale et plus spécifiquement l'expression de VCAM-1, une molécule d'adhérence importante pour le recrutement des cellules inflammatoires dans la paroi vasculaire. Malgré cette crainte fondée sur la connaissance fondamentale, aucun signal d'alerte fort cardiovasculaire concernant le risque ischémique n'est observé dans toutes les études randomisées impliquant les Ac anti-IL17.

5. Intérêt dans des formes particulières de psoriasis

L'anti-IL17 ixekizumab a montré son intérêt au Japon dans 8 cas d'érythrodermie psoriasique et 5 cas de psoriasis pustuleux généralisé, avec une réponse complète dans environ 2/3 des cas [13]. Cet échantillon de patients reste insuffisant pour démontrer l'intérêt de ces molécules, notamment dans les formes pustuleuses.

L'aprémilast Otezla dont on a dit la faible efficacité dans le psoriasis en plaques (PASI 75), pourrait avoir un intérêt dans le psoriasis unguéal, palmoplantaire et du scalp. Les résultats d'efficacité sont supérieurs dans ces zones difficiles à traiter que pour les plaques : de 40 % d'amélioration nette pour le cuir chevelu, 44 % pour les ongles à 65 % pour la forme palmoplantaire [14]. Au vu de sa bonne tolérance, de son absence de toxicité d'organe et de sa surveillance biologique simplifiée, son intérêt mérite considération dans des formes localisées particulières de psoriasis pour lesquels nous jugeons le traitement local insuffisant et l'emploi d'un traitement systémique “lourd” déraisonnable.

Le secukinumab a montré son intérêt dans le psoriasis palmoplantaire et le psoriasis unguéal [15, 16]. L'ixekizumab a montré son efficacité dans le psoriasis du cuir chevelu et des ongles avec une disparition totale (PSSI et NAPS = 0) des lésions chez 80 et 50 % des patients respectivement à 1 an, chez 142 patients

randomisés en double aveugle contre placebo [17].

6. Intérêt des nouvelles biothérapies dans le rhumatisme psoriasique

Ces biothérapies et nouveaux immunomodulateurs enrichissent un arsenal thérapeutique déjà riche. À l'instar des anti-TNF, ces molécules sont également en cours de développement dans différentes rhumatismes inflammatoires tels que polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthropathie. Toutes les nouvelles biothérapies anti-IL17 et les petites molécules de synthèse ont fait l'objet d'études dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthropathie.

>>> Deux études de phase III (FUTURE I et II), analysant l'efficacité du **secukinumab** versus placebo, ont inclus plus de 1 000 patients atteints de rhumatisme psoriasique. La réduction du score ACR de 20 %, soit ACR 20, qui est comme notre PASI le paramètre essentiel d'efficacité en rhumatisme inflammatoire, a été atteint par environ 52 % des patients à la semaine 24 versus 16 % du groupe placebo. L'efficacité était similaire chez les patients naïfs ou ayant reçu une biothérapie anti-TNF [18].

>>> Dans une étude de phase ayant inclus 159 patients atteints de rhumatisme psoriasique, le **brodalumab** montre une réponse ACR 20 chez 38 % des patients versus 18 % placebo à 3 mois. Cette efficacité est plus nette à 6 mois avec une réponse ACR 20 chez 64 % à la posologie 280 mg sous-cutanée toutes les 2 semaines. Le taux de réponse était similaire chez les patients, qu'ils soient naïfs ou aient déjà reçu un anti-TNF [19].

Nos confrères rhumatologues sont donc légitimement intéressés par ces bons résultats même s'ils sont inférieurs aux anti-TNF, et donc n'apportent pas un gain de réponse substantielle.

>>> Le **tofacitinib** pourrait ainsi devenir le traitement de première ligne de la polyarthrite rhumatoïde avant le méthotrexate. Le tofacitinib a une efficacité au moins aussi bonne que les anti-TNF, et se révèle supérieure au méthotrexate en monothérapie dans la PR [20]. Des études sont en cours dans le rhumatisme psoriasique.

>>> L'efficacité de l'**aprémilast** dans le rhumatisme psoriasique a fait l'objet de trois études de phase III (PALACE I, II et III), montrant globalement une efficacité ACR 20 chez 40 % à la 16^e semaine des patients à la posologie de 30 mg/j par voie orale versus 19 % placebo. Le résultat est maintenu à 1 an [21]. Dans son communiqué du 20 novembre 2014, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé l'AMM de l'aprémilast dans le rhumatisme psoriasique chez les patients en échec d'un premier systémique (DMARD).

Un mot sur les colites inflammatoires dans lesquelles ces nouvelles molécules se sont montrées décevantes. Les anti-IL17 secukinumab et le brodalumab sont inefficaces – voire aggravent – la maladie de Crohn, tout comme le tofacitinib. *A contrario*, démontrant que les voies de l'inflammation sont différentes dans des pathologies qui nous semblent parentes proches (MICI), le tofacitinib se révèle prometteur dans la rectocolite hémorragique.

7. Des immunomodulateurs utilisables dans d'autres pathologies inflammatoires

En dehors du psoriasis et du rhumatisme psoriasique, d'autres dermatoses inflammatoires pourraient devenir des indications des nouvelles biothérapies. Seuls de petites études ouvertes ont été publiées concernant l'aprémilast dans le lupus, la rosacée, la dermatite atopique et la sarcoïdose cutanées [22-24]. Ces petites études sur de faibles échantillons sont insuffisantes pour se fonder

une opinion, mais il convient de rester aux aguets.

Dans la pelade, les inhibiteurs de JAK tels que le tofacitinib pourraient enfin desserrer l'étréoussure de notre arsenal thérapeutique. Les lymphocytes péribulbaires mis en cause dans la pathogénie de la pelade exercent leurs effets cytotoxiques par des voies de signalisation impliquant les Janus kinases. Un inhibiteur de JAK 1/2 a permis une repousse complète chez 3 patients peladiques. Les voies JAK sont donc prometteuses dans cette indication [25, 26].

8. Secukinumab : une AMM différente des autres biothérapies ?

Dans son communiqué de novembre 2014, l'EMA (*European Medicines Agency*) retient l'AMM du secukinumab Cosentyx dans ces termes "le Cosentyx est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les adultes candidats à un traitement systémique. La dose recommandée est de 300 mg". C'est donc une AMM plus souple que les biothérapies anti-TNF et l'anti-IL12/23 pour lesquelles l'éligibilité n'est possible qu'après échec/contre-indication, ou intolérance d'au moins deux traitements systémiques de première intention (photothérapie, méthotrexate, ciclosporine). Les conditions du remboursement pourraient différer de celles de l'AMM.

9. Quand disposerons-nous de ces molécules ?

Le secukinumab et l'aprémilast sont arrivés au terme d'études randomisées d'envergure, et ont obtenu une AMM pour le psoriasis cutané. Les deux autres molécules, anti-IL17 et les anticorps monoclonaux anti-IL23p19, sont en attente d'AMM. Le tofacitinib (Xeljanz) a obtenu une AMM de la *Food and Drug Administration* (FDA) dans l'indication polyarthrite rhumatoïde, mais son dossier européen a été rejeté par l'EMA en raison d'une insuffisance de preuve de

PSORIASIS

rapport risque/bénéfice. Le développement du tofacitinib est, pour l'heure, avant tout rhumatologique. L'apremilast connaît des résultats d'efficacité modeste (33 à 41 % d'efficacité PASI 75 dans le psoriasis en plaques), mais a obtenu son AMM malgré ce bénéfice faible. Le prix demandé, son utilité dans d'autres formes de psoriasis (unguéal, cuir chevelu, palmoplantaire), sa bonne tolérance et l'absence de suivi biologique seront des éléments déterminants de son utilisation pratique par la communauté dermatologique.

10. Conclusion

L'arsenal thérapeutique dans le psoriasis modéré à sévère va donc s'étendre très largement dans les années futures. Un gain d'efficacité nette est attendu avec les anti-IL17 qui permettent un blanchiment. Le blanchiment (PASI 90 à PASI 100) va devenir la mesure détrônant le trop peu exigeant PASI 75. De nouvelles molécules de synthèse tofacitinib et apremilast dont la place exacte reste à trouver dans cette panoplie thérapeutique, nous offrent de nouvelles possibilités de traitement oral.

Bibliographie

1. RIVAS ZALDIVAR E *et al.* P1654. EADV Amsterdam Congress 2014.
2. LEBWOHL M *et al.* P1652. Secukinumab show sustained response in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: a subanalysis of the ERASURE phase II study. EADV Amsterdam Congress 2014.
3. LANGLEY RG *et al.* Secukinumab in Plaque Psoriasis – Results of Two Phase 3 Trials. *NEJM*, 2014;24;371:326-338.
4. PAUL C *et al.* Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by auto-injector/pen in psoriasis: a randomized controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; [published online ahead of print September 22, 2014].
5. PAAP K *et al.* Safety and efficacy of brodalumab for psoriasis after 120 weeks of treatment. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:1183-1190.
6. GORDON KB *et al.* EADV Amsterdam Congress 2014.
7. PAPP K *et al.* Efficacy of Apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Lancet*, 2012;380:738-746.
8. LEE E *et al.* Increase expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med*, 2004;199:125-130.
9. CALLIS-DUFFIN K. Abstract #P8353. Presented at: American Academy of Dermatology Annual Meeting; March 21-25, 2014; Denver. PAPP K *et al.* AAD Miami Congress 2013. Oral presentation.
10. WINTROP KL *et al.* Herpes zoster and tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis*, 2014;66:2675-2684.
11. COHEN S *et al.* Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:2924-2937.
12. SAEKI H *et al.* Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014 Oct 30. Epub 2014 Oct 30.
13. CROWLEY J *et al.* Apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: 32 week results in patients with nail, scalp and palmoplantar psoriasis. EADV Amsterdam Congress 2014.
14. SIGURGEIRSSON B *et al.* Secukinumab improves the signs and symptoms of moderate to severe plaque psoriasis in subjects with involvement of hand or/foot: subanalysis of a randomised double blind placebo controlled, phase 2 ranging study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1127-1129.
15. PAUL C *et al.* Secukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate to severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1670-1675.
16. LANGLEY RG *et al.* Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Feb 18.
17. MEASE PJ *et al.* Oral presentation. ACR/ARHP Annual Meeting Boston. 2014.
18. MEASE PJ *et al.* Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med*, 2014;370:2295-2306.
19. EUN BONG LEE *et al.* Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2014;18:1163-1164.
20. CIMENTI S *et al.* Apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of a phase 3 randomized placebo controlled trials (Palace 1, 2 and 3) Poster 1679. EADV Amsterdam 2014.
21. BAUGHMAN RP *et al.* Efficacy and safety of apremilast in chronic cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol*, 2012;148:262-264. doi: 10.1001/archdermatol.2011.301.
22. DE SOUZA A *et al.* Apremilast for discoid lupus erythematosus: results of a phase 2, open-label, single-arm, pilot study. *J Drugs Dermatol*, 2012;11:1224-1226.
23. SAMRAO A *et al.* A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol*, 2012;148:890-897.
24. HORDINSKY M *et al.* Alopecia areata: an evidence based medicine treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2014;15:231-246.
25. CRAIGLOW BG. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2014;134:2988-2990.

L'auteur déclare avoir des conflits d'intérêts avec les laboratoires pharmaceutiques Abbvie, Pfizer et Janssen (rémunération pour conseil scientifique, présentation en tant qu'orateur à des réunions sponsorisées, financement de congrès).

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf en pathologie infectieuse ?



→ P. BERBIS
CHU de MARSEILLE.

Infections virales

1. Un nouvel antiherpétique : le pritelivir [1]

Le traitement des infections génitales à *herpesvirus* repose aujourd'hui en très grande partie sur l'utilisation d'analogues nucléosidiques (acyclovir, valacyclovir) qui inhibent la polymérase du virus après phosphorylation par la thymidine kinase virale. Cependant, ces traitements, s'ils ont transformé le pronostic des infections à *herpesvirus*, ne permettent pas d'abroger totalement l'excrétion virale asymptomatique et ne permettent donc qu'une réduction partielle de la transmission de ce virus. Par ailleurs, des résistances aux analogues nucléosidiques ont récemment été rapportées notamment chez des immuno-déprimés traités au long cours par ces molécules.

Le pritelivir est la première molécule d'une famille d'antiviraux originaux qui inhibent la réplication du virus en ciblant directement le complexe enzymatique hélicase-primase du virus. À la différence des analogues nucléosidiques, le pritelivir ne nécessite pas d'activation par phosphorylation induite par le virus, et est donc également actif au niveau des cellules non infectées. Le pritelivir exerce *in vitro* une activité forte contre l'*herpesvirus* de type 1 et 2, notamment sur les souches résistantes aux analogues nucléosidiques.

L'étude princeps de Wald *et al.* [1] a inclus 156 patients aux antécédents d'infection herpétique à HSV2. Les patients ont été randomisés en groupes recevant le pritelivir (5-25 ou 75 mg par jour, ou 400 mg par semaine) *versus* placebo. La durée de l'étude était de 28 jours. Des prélèvements génitaux quotidiens étaient faits par les patients pour PCR herpétique à la recherche de l'ADN viral. L'objectif principal était d'évaluer l'incidence de l'excrétion virale HSV2. L'objectif secondaire était d'analyser le nombre de jours au cours desquels une symptomatologie herpétique était observée. Une excrétion herpétique asymptomatique a été notée pour 16,6 % des jours de suivi dans le groupe placebo *versus* 2,1 % dans le groupe recevant 75 mg/jour de pritelivir, posologie considérée au terme de l'étude comme optimale. Le nombre de jours au cours desquels la symptomatologie herpétique était présente était de même significativement plus bas dans le groupe pritelivir (9 % dans le groupe placebo *vs* 1,2 % dans le groupe pritelivir). L'incidence des effets secondaires ne différait pas entre les groupes pritelivir et le groupe placebo.

2. Vers un nouveau vaccin anti-HPV au spectre élargi [2]

La vaccination quadrivalente anti-HPV (HPV 6, 11, 16, 18) est actuellement bien développée depuis plusieurs années dans la prévention des infections à HPV. Un vaccin nonavalent (dirigé contre HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) est en cours de développement. Joura *et al.* [2] rapportent les résultats d'une étude multicentrique randomisée, réalisée en double insu de phase 2b-3, ayant inclus 14 215 femmes de 16 à 26 ans.

Les patientes recevaient soit le vaccin quadrivalent, soit le vaccin nonavalent par une série de trois injections intramusculaires à J1, 2 mois et 6 mois. Des prélèvements à la recherche d'ADN viral HPV étaient pratiqués régulièrement (col, vulve, anus, périnée).

L'incidence des dysplasies de haut grade, quel que soit l'HPV, était comparable dans les deux groupes (14 pour 1 000 par an). L'incidence des dysplasies de haut grade (DHG) liées aux HPV 31, 33, 45, 52 et 58 était de 0,1 pour 1 000 par an dans le groupe traité par vaccin nonavalent *versus* 1,6 pour 1 000 par an dans le groupe traité par vaccin quadrivalent. Les réponses anticorps dirigées contre HPV 6, 11, 18, 31 étaient comparables dans les deux groupes. Ce candidat vaccin semble donc élargir le spectre de prévention des DHG.

3. Vaccin anti-HPV : nouvelle arme face à des cancers vulvaires avancés ? [3]

Intérêt de la vaccination anti-HPV dans un cas de cancer vulvaire récidivant. La prise en charge des carcinomes vul-

PATHOLOGIE INFECTIEUSE

vaires est souvent difficile, et les récides peuvent conduire à des impasses thérapeutiques. Les auteurs rapportent le cas d'une patiente de 67 ans traitée par interventions itératives, radiothérapie et chimiothérapie pour un carcinome vulvaire sévère et multirécidivant. Devant l'impasse thérapeutique, un traitement par vaccinothérapie a été proposé en dernier recours. La patiente a reçu 4 injections de Gardasil entre octobre 2000 et 10 avril 2011. Ce traitement a entraîné une rémission complète avec un recul de 24 mois (hormis une adénopathie métastatique réséguée chirurgicalement).

Des travaux ont montré précédemment l'intérêt de la vaccination anti-HPV prophylactique dans des lésions précancéreuses, mais l'efficacité d'une telle stratégie n'avait pas été rapportée dans la prise en charge de carcinomes génitaux avancés. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires pour valider cette stratégie, notamment face à des carcinomes de mauvais pronostic. Le mécanisme par lequel la vaccination anti-HPV a pu apporter ce bénéfice dans cette observation reste inconnu, et repose très probablement sur une immuno-stimulation spécifique.

4. Traitement d'une infection résistante et sévère à HPV par l'association interféron alpha et ribavirine

Mosa *et al.* [4] rapportent l'observation d'une patiente âgée de 22 ans présentant un déficit immunitaire constitutionnel. Elle présentait des condylomes diffus au niveau de la vulve ainsi qu'au niveau périanal. L'ensemble des traitements classiques (imiquimod, cryothérapie, thermocoagulation) n'a pas permis l'extension et la récidence des lésions. Un traitement par interféron alpha-2b (10 millions d'unités sous-cutanées une fois par semaine) et de ribavirine, (400 mg 2 fois par jour) a été introduit. La réponse a été spectaculaire, avec une régression très

significative dès la 2^e semaine et un blanchiment après 8 semaines. Une rémission complète a été confirmée avec un recul de 30 semaines après la fin du traitement.

Une association interféron-ribavirine a été déjà rapportée comme étant efficace dans des observations isolées de verrucose plantaire extensive et d'infection disséminée à HPV. La ribavirine, nucléoside de synthèse active contre des ADN ou des ARN viraux, a fait la preuve de son efficacité dans le traitement d'une papillomatose juvénile laryngée. L'association interféron alpha-2b et ribavirine mérite d'être étudiée sur un plus grand nombre de cas d'infections sévères et résistantes à HPV, tant au plan de son efficacité que de sa tolérance.

5. Zona : attention au cœur [5]

Des vasculopathies peuvent se développer au décours de zonas, en partie en conséquence de l'induction d'anticorps antiphospholipides ou de complexes immuns favorisant l'induction de vasculites ou de thromboses vasculaires. Des études antérieures démontraient le risque accru d'accident vasculaire cérébral dans les suites d'un zona ophtalmique, notamment au cours de la première année suivant le zona. Le but de cette étude était d'analyser les risques d'accident coronarien aigu au décours d'un zona. 57 958 patients, ayant présenté le zona entre 1999 et 2010 ont été analysés, comparativement à 231 832 sujets contrôles quant à la survenue d'un accident coronarien aigu. L'incidence des accidents coronariens aigus était 1,4 fois plus forte dans le groupe des patients ayant présenté un zona par rapport à la population contrôle (1,15 après ajustement sur le sexe et les comorbidités).

Un suivi orienté doit donc être mis en place au décours d'un zona tant pour le risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral que celui d'un accident

coronarien aigu, particulièrement au cours de la première année qui suit le zona.

6. Traitement des *mollusca contagiosa* (MC) récidivants par laser à colorant pulsé : intéressant mais coûteux [6]

Le traitement des MC fait appel à des techniques souvent douloureuses et traumatisantes (curetage) pour l'enfant, ou à des traitements topiques dont l'efficacité est relative et source de récides fréquentes. Souvent l'abstention thérapeutique est de mise, mais il existe une forte demande des parents pour une prise en charge efficace et rapide. Les auteurs rapportent une étude pilote ouverte ayant évalué l'intérêt du laser à colorant pulsé pour la prise en charge de MC réfractaires aux traitements classiques chez 15 enfants âgés de 3 à 5 ans. Les lésions ont été traitées en une seule séance avec un seul *shot* pour chaque lésion.

Dans tous les cas, le traitement a pu être mené à bien, aucune sortie d'étude pour douleur n'a été rapportée. Un purpura transitoire a été observé dans les suites immédiates du traitement. Une semaine après le traitement, les lésions avaient quasi complètement régressé dans tous les cas. Ce blanchiment était maintenu 3 mois après cette séance de laser à colorant pulsé chez les 8 enfants pour lesquels un suivi a été possible.

Le laser à colorant pulsé semble intéressant dans la prise en charge des MC récidivants et étendus, le coût du traitement devant être bien pris en compte dans cette pathologie bénigne et souvent spontanément résolutive. Une méta-analyse a recensé huit études ayant évalué le laser à colorant pulsé dans cette indication [7]. 161 patients totalisant 4 200 MC ont ainsi été traités. L'ensemble des études confirme les bons résultats et la bonne tolérance ainsi que la qualité de la cicatrisation avec cette technique.

7. Prise en charge des *mollusca contagiosa* (MC): traiter ou s'abstenir ? [8]

Cette étude rétrospective a évalué l'évolution des MC chez 170 enfants d'âge moyen 5 ans, pris en charge dans un seul centre, entre 2008 et 2011. 73 % des enfants n'avaient reçu aucun traitement. Avec un recul de 18 mois après la consultation, un blanchiment était noté dans 72 cas : 6 % des cas chez les enfants non traités versus 69,5 % des cas chez les enfants traités. Le traitement des MC ne réduisait pas de manière significative la durée pour obtenir le blanchiment.

8. Une fièvre hémorragique émergente [9]

Une nouvelle fièvre hémorragique a été récemment identifiée dans les régions rurales de Chine. Cette fièvre hémorragique est due à un phlébovirus de la famille des *Bunyaviridae*. Le premier cas a été rapporté en 2010. Actuellement, 2 500 cas ont été recensés avec un taux de mortalité de 7 %. Cette nouvelle fièvre hémorragique a récemment été observée au Japon, en Corée et plus récemment aux États-Unis (*Heartland virus*). Le virus est transmis par une piqure de tique infectée par un repas antérieur sur un animal réservoir.

En Chine, la tique est *Haemaphysalis longicornis* et aux États-Unis *Amblyomma americanum*. Les réservoirs sont les animaux domestiques présents dans les environnements des patients infectés (moutons, chiens, poulets). Des animaux sauvages peuvent également être réservoirs pour ce virus. La symptomatologie débute par un tableau pseudo-grippal aigu avec fièvre élevée, signes respiratoires et digestifs, puis rapidement troubles de la coagulation avec purpura et hémorragies muqueuses. Les défaillances viscérales se manifestent rapidement dans les formes graves, avec un décès dans un délai d'une dizaine de jours. Il n'existe pas

de traitement spécifique, et la prise en charge repose sur des mesures symptomatiques de réanimation avec transfusions plaquettaires et G-CSF dans les formes les plus sévères.

Infections bactériennes

1. *Neisseria gonorrhœa*: de plus en plus de résistances-plaidoyer pour des traitements individualisés

Actuellement, la prise en charge des infections à gonocoque repose sur une prescription antibiotique basée sur des recommandations nationales ou internationales sans antibiogramme préalable. Ces pratiques entraînent, selon Buono *et al.* [10], la prescription d'antibiotiques à spectre plus large que nécessaire pour la plupart des cas individuels, et contribuerait au développement et à la diffusion de la distance bactérienne. Ces auteurs plaident pour le développement de stratégies plus ciblées, au cas par cas, reposant sur les progrès des analyses de laboratoire pouvant caractériser rapidement le génotype et le profil de résistance du gonocoque isolé chez le patient à traiter et définissant ainsi un traitement individualisé visant à réduire les résistances.

Depuis 2009, un programme de surveillance a été mis en place au sein de la communauté européenne concernant la résistance de *Neisseria gonorrhœa* aux antibiotiques. Cole *et al.* [11] rapportent les résultats préoccupants issus des prélèvements de l'année 2011, poolant 21 provenances (**tableau I**).

Céfixime	7,6 %
Ceftriaxone	0,5 %
Ciprofloxacine	48,7 %
Azithromycine	5,3 %

TABEAU I : Pourcentage de souches résistantes de *N. gonorrhœa* en 2011 en Europe.

2. Gangrène de Fournier: une urgence, comment la diagnostiquer très vite face à des formes atypiques ?

La gangrène de Fournier est une forme grave de fasciite nécrosante périnéale dont la présentation clinique initiale peut être trompeuse et peut retarder le traitement médico-chirurgical urgent. L'intérêt d'un diagnostic précoce est évident. Palvolgyi *et al.* [12] rapportent un travail visant à valider un score prédictif de gangrène de Fournier face à une infection périnéale suspecte. 96 patients ont été inclus dans ce travail : 38 présentait une gangrène de Fournier, 58 un abcès ou une hypodermite scrotale infectieuse sans nécrose. Le score prédictif intégrait dans cette étude les paramètres suivants : rythme cardiaque supérieur à 110 par minute, natrémie < 135 mmol/L, azotémie supérieure à 15 mg/dL, leucocytes supérieurs à 15 000/mm³. Ce score prédictif a montré une sensibilité de 84 %.

3. Hypodermes infectieuses non compliquées : privilégier la voie orale en première intention [13]

Une étude prospective randomisée de non infériorité a été conduite pour répondre à cette question par une équipe australienne. Les patients inclus étaient admis dans un service d'urgence pour une hypodermite infectieuse non compliquée. Ils étaient randomisés pour recevoir soit de la céfalexine *per os* (24 patients), soit de la céfazoline en parentéral (23 patients). Le critère d'évaluation était le nombre de jours nécessaires pour obtenir une stabilisation des lésions. Le délai d'obtention pour la non progression des lésions était de 1,29 jours dans le bras traitement oral et de 1,78 jours dans le bras traité par voie parentérale. Les échecs étaient plus fréquents dans le bras parentéral (22 %) comparés au bras *per os* (4 %), mais la différence n'était pas statistiquement significative compte tenu du faible effectif des groupes comparés. Ainsi, dans les hypodermes

PATHOLOGIE INFECTIEUSE

infectieuses non compliquées, la voie orale semble devoir être privilégiée en première intention, ce qui correspond aux pratiques recommandées.

4. Antibioprophylaxie des érysipèles récidivants : une méta-analyse confirmant son intérêt [14]

Cinq études randomisées ont été retenues, totalisant 534 patients. 260 ont été traités par antibioprophylaxie (benzathine pénicilline 1,2 millions tous les 15 jours intramusculaires, érythromycine *per os* 250 mg par jour, pénicilline V *per os* 250 mg de jours selon les études). 275 patients représentant le groupe contrôle n'ont pas eu d'antibioprophylaxie. La durée des études variait de 11 à 36 mois.

L'antibioprophylaxie réduit significativement le risque de récurrence d'érysipèle (RR = 0,46). 8 % seulement des patients ont présenté des récurrences dans le groupe antibioprophylaxie, 18 % dans le groupe non traité. Cependant, il faut souligner l'hétérogénéité des études. L'antibioprophylaxie des érysipèles récidivants semble donc validée, mais reste à définir la ou les molécules optimales ainsi que la posologie et la durée de cette antibioprophylaxie.

5. Clofazimine : une vieille molécule qui peut être utile dans des formes résistantes de mycobactéries atypiques [15]

Le traitement des infections à mycobactéries atypiques chez l'immunodéprimé, particulièrement chez le greffé d'organe, pose le problème de traitements complexes et prolongés, associant plusieurs antibiotiques, source d'interactions médicamenteuses potentielles. Des échecs sont parfois observés.

Cariello *et al.* [15] rapportent 5 cas de patients greffés ayant présenté des infections disséminées à *Mycobacterium avium*. Dans ces 5 cas, les traitements

classiques des mycobactéries atypiques ont été inefficaces ou mal tolérés. Un traitement par clofazimine (Lamprène) a été introduit et prolongé pendant une période de 2 à 18 mois. Le traitement a dû être interrompu dans 1 cas pour intolérance digestive. La tolérance hépatique et hématologique a été bonne. L'effet secondaire classique de coloration cutanée a été observé dans tous les cas.

La clofazimine a été efficace dans 2 cas. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux indiquer la place de cette vieille molécule aux effets secondaires potentiels digestifs sévères, dans le traitement des formes résistantes de mycobactéries atypiques, particulièrement chez l'immunodéprimé.

6. Quinolones : bien plus que des antibiotiques ? [16]

Les fluoroquinolones utilisées pour le traitement des infections bactériennes ont également des actions anti-infectieuses dirigées contre d'autres agents infectieux tels que les virus champignons et parasites. Cette action repose sur un mode d'action commun aux fluoroquinolones, à savoir l'inhibition des topoisomérases de type II et l'inhibition des hélicases virales. Des données récentes suggèrent que les fluoroquinolones pourraient être actives aux doses utilisées en thérapeutique antibactérienne sur certaines infections virales ou parasitaires, des concentrations plus importantes étant nécessaires en application topique (activité sur certaines espèces de *Candida*). Des études cliniques sont bien sûr nécessaires pour confirmer ces données qui pourraient offrir aux fluoroquinolones de nouvelles perspectives de développement.

7. *Staphylococcus lugdunensis* (SL) : un pathogène isolé en France mais méconnu [17]

SL est un staphylocoque coagulase négatif pouvant être très pathogène, res-

ponsable notamment d'endocardites sévères (50 % de décès) et d'arthrites septiques. Il est encore aujourd'hui trop considéré comme un simple commensal de la peau. Il peut aussi être responsable d'hypodermes infectieuses sévères. Son tropisme est particulier pour les régions riches en sudorales apocrines. Des cas d'infections cutanées à SL sont très probablement sous diagnostiqués, et cette bactérie est encore largement méconnue du dermatologue.

Isolé en 1988 par Freney. SL peut être responsable, comme *Staphylococcus aureus*, d'infections nosocomiales et communautaires. Au plan cutané, SL peut entraîner des abcès, des hypodermes infectieuses. Son incidence semble croissante. Il peut être responsable de surinfections de plaies opératoires. SL est, en règle générale, sensible aux antibiotiques. Cependant, une résistance aux pénicillines est d'incidence croissante, touchant près de 80 % des souches. Il s'agit d'un agent de premier plan dans la surinfection des kystes épidermiques et, à la différence de *Staphylococcus aureus*, SL est supposé être impliqué comme agent infectieux susceptible d'entraîner des poussées de dermatite atopique.

Infections fongiques

1. Tavaborole et efinaconazole : deux nouveaux venus dans la famille des antimycosiques topiques [18-19]

>>> Le tavaborole est la première molécule d'une nouvelle classe d'antimycosiques, les oxaboroles, au mécanisme d'action originale et conservant leurs propriétés antifongiques même en présence de kératine. Son faible poids moléculaire permet une pénétration unguéale optimale. La forme solution unguéale à 5 % a montré son efficacité et sa tolérance au terme d'études de phase III dans le traitement des onychomycoses latérodistantes à dermatophytes (environ

1 200 patients traités). Le tavaborole a reçu l'autorisation de mise sur le marché par la FDA en juillet 2014.

>>> **L'efinaconazole** est un nouvel antifongique azolé développé en topique pour enrichir l'arsenal thérapeutique des onychomycoses. Cette molécule possède un spectre d'action large et parfois supérieur selon les espèces aux antifongiques classiques.

De plus, une faible affinité avec la kératine lui confère une bonne pénétration unguéale. L'efinaconazole 10 % en solution unguéale a fait l'objet d'études de phase III, avec application quotidienne sur les ongles atteints pendant 36 ou 48 semaines selon les études (onychomycoses latérodistantes des orteils, légères à modérées). Une cure complète clinique a été observée dans 15 % des cas après 36 semaines de traitement et dans 25 % des cas après 48 semaines de traitement. Une cure mycologique a été observée dans 53 % des cas après 36 semaines et dans 87 % des cas après 48 semaines de traitement. La tolérance est bonne.

Deux études multicentriques de phase III ont été rapportées en 2013. Ces études ont inclus respectivement 870 et 785 patients atteints d'onychomycoses latérodistantes touchant 20 à 50 % de la surface unguéale. Le traitement était appliqué tous les jours pendant 48 semaines, avec une phase de 4 semaines de l'évaluation post-thérapeutique. Le pourcentage de cure mycologique était très significativement supérieur dans les groupes traités par efinaconazole (55 % des cas dans l'étude 1, 53 % des cas dans l'étude 2). Ces pourcentages étaient très significativement supérieurs à ceux observés dans les groupes ayant appliqué l'excipient. De même, une cure complète clinique était observée dans 17 % des cas traités par efinaconazole dans l'étude 1, dans 15 % des cas dans l'étude 2 *versus* 3 à 5 % seulement dans les groupes excipient. Aucune différence en termes de tolérance n'était observée entre les

groupes traités par efinaconazole et les groupes traités par placebo.

2. Chromoblastomycose : intérêt de la photothérapie dynamique [20]

Les chromoblastomycoses sont des infections fongiques chroniques de la peau et des tissus sous-cutanés causés par des champignons dématiés. Cette infection est associée à de faibles taux de réussite thérapeutique, et est caractérisée par des récurrences fréquentes.

L'intérêt de la photothérapie dynamique associée à la terbinafine a été évalué dans un cas résistant de chromoblastomycose à *Fonsecaea monophora*. Les lésions ont été significativement améliorées après deux séances de photothérapie dynamique, chacune incluant neuf sessions à un intervalle une semaine. L'effet de la photothérapie dynamique a été montré également *in vitro*, l'irradiation bloquant la croissance du champignon en culture. L'association photothérapie dynamique-terbinafine apparaît donc comme une approche séduisante pour la prise en charge toujours difficile des chromoblastomycoses.

[Infections parasitaires

1. Démodécidose : encore trop mal connue [21]

À la différence d'autres parasites tels que *Sarcoptes scabiei*, le *Demodex folliculorum* (DF) est présent à l'état latent dans la peau humaine, en n'entraîne la plupart du temps aucune réaction pathologique. Il peut cependant par sa prolifération devenir pathogène, les manifestations cliniques étant peu spécifiques et encore largement mal décrites. Chen et Plewig [21] font une excellente mise au point sur la démodécidose.

La démodécidose primaire répond aux critères diagnostiques suivants :

- absence de dermatose inflammatoire

préexistante (acné, rosacée, la dermatite périorale) ;

- accumulation de DF dans le follicule pilosébacé (supérieur à cinq parasites par cm² sur des biopsies cutanées de surface, ou en analyse en microscopie confocale) ;

- échec ou efficacité partielle des antibiotiques tels que les cyclines ou les macrolides ;

- rémission uniquement après traitement adéquat par application topique ou prise systémique d'acaricide.

La démodécidose secondaire est caractérisée par l'accumulation de DF chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes (immunodépression [leucoses, HIV, patients sous immunosuppresseurs]).

Le démodécidose primaire touche principalement des sujets de plus de 40 ans, et serait particulièrement fréquente dans la population âgée. Elle atteint essentiellement le visage avec une localisation préférentielle au niveau des zones péri-orificielles (périorale, périorbitaire). La distribution est en général asymétrique, avec des lésions groupées irrégulièrement. Les lésions sont en général asymptomatiques ou peu prurigineuses. Les patients ne présentent aucun signe de rosacée (télangiectasies, érythrose, flushs).

Trois formes cliniques sont individualisées par les auteurs : le *pityriasis folliculorum*, la forme rosacéiforme, papulo-pustuleuse, la forme abcédée. Par contraste, la démodécidose secondaire apparaît à un âge plus précoce et adopte une distribution plus diffuse, pouvant toucher le tronc, prenant un aspect inflammatoire.

Le traitement repose sur des observations isolées ou des courtes séries. Aucune étude contrôlée n'est possible dans la littérature. L'ivermectine *per os* et l'application de benzoate de benzyle, par leur effet acaricide, ont été efficaces dans quelques observations.

PATHOLOGIE INFECTIEUSE

2. Leishmaniose cutanéoviscérale sous anti-TNF : y penser

Catala *et al.* [22] rapportent la première observation d'une femme de 59 ans, traitée par adalimumab pour une polyarthrite rhumatoïde et ayant développé une plaque croûteuse au niveau du coude. La biopsie a confirmé le diagnostic de leishmaniose en montrant la présence d'amastigotes intracellulaires. Parallèlement, le bilan montrait une anémie, une altération de la fonction hépatique, une hépatomégalie, et la sérologie *Leishmania* était fortement positive.

L'arrêt de l'adalimumab et un traitement associant antimoine pentavalent en intralésionnel et amphotéricine liposomale a permis une guérison. Il faut donc, en cas de leishmaniose cutanée, faire impérativement un bilan viscéral chez les patients sous anti-TNF.

Il faut rapprocher l'observation de cette enfant [23] aux antécédents de leishmaniose viscérale ayant présenté une récurrence nasale alors qu'elle était sous anti-TNF pour une arthrite juvénile.

Bibliographie

1. WALD A, COREY L, TIMMLER B *et al.* Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. *N Engl J Med*, 2014;370:201-210.
2. JOURA EA, GIULIANO AR, IVERSEN OE *et al.* 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*, 2015;372:711-723.
3. GUSTAFSON LW, GADE M, BLAAKÆR J. Vulval cancer and HPV vaccination in recurrent disease. *Clin Case Rep*, 2014;2:243-246.
4. MOSA C, TRIZZINO A, TRIZZINO A *et al.* Treatment of human papillomavirus infection with interferon alpha and ribavirin in a patient with acquired aplastic anemia. *Int J Infect Dis*, 2014;23:25-27.
5. WANG CC, LIN CL, CHANG YJ *et al.* Herpes zoster infection associated with acute coronary syndrome: a population-based retrospective cohort study. *Br J Dermatol*, 2014;170:1122-1129.
6. OMI T, KAWANA S. Recalcitrant molluscum contagiosum successfully treated with the pulsed dye laser. *Laser Ther*, 2013;22:51-54.
7. GRIFFITH RD, YAZDANI ABYANEH MA, FALTO-AIZPURUA L *et al.* Pulsed dye laser therapy for molluscum contagiosum: a systematic review. *J Drugs Dermatol*, 2014;13:1349-1352.
8. BASDAG H, RAINER BM, COHEN BA. Molluscum Contagiosum: To Treat or Not to Treat? Experience with 170 Children in an Outpatient Clinic Setting in the Northeastern United States. *Pediatr Dermatol*, 2015 Jan 30 [Epub ahead of print]
9. LIU Q, HE B, HUANG SY *et al.* Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. *Lancet Infect Dis*, 2014;14:763-772.
10. BUONO SA, WATSON TD, BORENSTEIN LA *et al.* Stemming the tide of drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*: the need for an individualized approach to treatment. *J Antimicrob Chemother*, 2015;70:374-381.
11. COLE MJ, SPITERI G, CHISHOLM SA *et al.* Emerging cephalosporin and multidrug-resistant gonorrhoea in Europe. *Euro Surveill*, 2014;19:20955.
12. PALVOLGYI R, KAJI AH, VALERIANO J *et al.* Fournier's gangrene: a model for early prediction. *Am Surg*, 2014;80:926-931.
13. ABOLTINS CA, HUTCHINSON AF, SINNAPPU RN *et al.* Oral versus parenteral antimicrobials for the treatment of cellulitis: a randomized non-inferiority trial. *J Antimicrob Chemother*, 2015;70:581-586.
14. OH CC, KO HC, LEE HY *et al.* Antibiotic prophylaxis for preventing recurrent cellulitis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 2014;69:26-34.
15. CARIELLO PF, KWAK EJ, ABDEL-MASSIH RC *et al.* Safety and tolerability of clofazimine as salvage therapy for atypical mycobacterial infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*, 2015;17:111-118.
16. DALHOFF A. Antiviral, antifungal, and antiparasitic activities of fluoroquinolones optimized for treatment of bacterial infections: a puzzling paradox or a logical consequence of their mode of action? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014 Dec 17. [Epub ahead of print]
17. DONOGHUE S1, VEKIC D, WEHRHAHN M *et al.* *Staphylococcus lugdunensis*: case report and discussion. *Australas J Dermatol*, 2014;55:301-303.
18. GUPTA AK, DAIGLE D. Tavorole (AN-2690) for the treatment of onychomycosis of the toenail in adults. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014;12:735-742.
19. GUPTA AK, PAQUET M. Efinacazole 10% nail solution: a new topical treatment with broad antifungal activity for onychomycosis monotherapy. *J Cutan Med Surg*, 2014;18:151-155.
20. HU Y, HUANG X, LU S *et al.* Photodynamic Therapy Combined with Terbinafine Against Chromoblastomycosis and the Effect of PDT on *Fonsecaea monophora* In Vitro. *Mycopathologia*, 2015;179:103-109.
21. CHEN W, PLEWIG G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol*, 2014;170:1219-1225.
22. CATALÀ A, ROÉ E, DALMAU J *et al.* Anti-Tumour Necrosis Factor-Induced Visceral and Cutaneous Leishmaniasis: Case Report and Review of the Literature. *Dermatology*, 2015 Jan 23. [Epub ahead of print]
23. JEZIORSKI E, DEREURE J, MAC BULLEN G *et al.* Mucosal relapse of visceral leishmaniasis in a child treated with anti-TNF α . *Int J Infect Dis*, 2015;33C:135-136.

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 pathologie unguéale ?



→ R. BARAN

Professeur honoraire de l'Université de Franche-Comté
Centre de Diagnostic et Traitement des maladies des ongles, CANNES.

Cette année s'est avérée particulièrement riche en sujets divers concernant la pathologie unguéale.

Maladies systémiques

>>> De nouvelles observations confirment la fréquence d'une coloration brun-orangé des ongles d'enfants atteints de la **maladie de Kawasaki** [1]. Cette chromonychie a porté sur tous les ongles, 7 jours après l'apparition d'une fièvre élevée. Les auteurs [1] ont pratiqué une biopsie des replis unguéaux des ongles en pince qui a révélé un œdème, une dilatation vasculaire et un infiltrat inflammatoire. Chromonychie et ongles en pince semblent donc consécutifs à une anomalie de la microcirculation et à des modifications histopathologiques.

La croissance des ongles des doigts explique le retard avec lequel se fait la guérison des ongles des orteils, qui poussent deux fois moins vite.

>>> La **maladie de Hailey-Hailey** a retrouvé un gain d'intérêt avec le travail de l'école de Dijon [2] sur la valeur diagnostique de l'examen unguéal au cours du pemphigus chronique bénin familial. Les auteurs ont utilisé un instrument polarisant DermLite hybrid ou DermLite Foto Dermoscopy et un appareil photographique Canon PowerShot A610.

Le signe le plus important est bien la présence de lignes blanches longitudinales nettement marquées. Les auteurs ont défini ces bandes de façon plus strictes que S. Burge car la dermoscopie polarisée permet une analyse plus précise de l'aspect des tablettes. D'autres signes parfois associés à la leuconychie (bandes rouges longitudinales, hémorragies filiformes, bordure irrégulière de la lunule et marbrures de celle-ci) ne sont pas des signes distinctifs. Les caractères de l'atteinte unguéale suggèrent une anomalie primitive de la matrice distale ou du lit.

Dans une étude portant sur la fréquence de la leuconychie longitudinale dans la maladie de Hailey-Hailey et la maladie de Darier, Kostaki *et al.* [3] ont rapporté la réponse aux questions posées à 42 patients (16 avec Hailey-Hailey et 26 avec maladie de Darier). 11 parmi les 16 (68,8 %) atteints de Hailey-Hailey et 16 parmi les 26 (61,5 %) avec maladie de Darier ont découvert la présence de bandes blanches sur un ou plusieurs ongles. Un patient souffrant de Hailey-Hailey (6,3 %) et 3 de Darier (11,5 %) ont indiqué qu'une leuconychie était surve-

nue dans le passé, mais avait disparu. Ces observations furent confirmées chez 8 malades après examen de photos qu'ils avaient prises eux-mêmes.

Il est curieux de constater que les auteurs qui se sont attardés sur certains aspects de l'appareil unguéal n'aient pas retenu que N. Zaias estime que les bandes blanches finissent par rougir et que, pour P. Samman, les bandes rouges blanchissent... Ce qui ne facilite pas l'interprétation des statistiques !

Sardi et Ruzicka [4] ont traité deux patients atteints de maladie de Hailey-Hailey chez lesquels l'alitrétinoïne, 30 mg/jour, en association avec la prednisolone d'abord, seulement chez l'un d'eux, et de façon isolée chez l'autre. Cela a permis d'obtenir un bon résultat à condition de ne pas interrompre le traitement. Les épisodes de rechute étaient rapidement maîtrisés par les thérapies locales.

Avec la doxycycline, à raison de 100 mg/j pendant 3 mois au minimum, une amélioration chez les 6 patients de Le Saché-de Peuffeilhoux *et al.* [5] fut observée de 1 semaine à 3 mois après le début du traitement. Des rechutes furent constatées à des périodes variables. Le maintien avec une demi-dose a semblé bénéfique chez les patients qui avaient rechuté. Outre leur potentiel antibiotique, les cyclines ont des propriétés anti-inflammatoires et une activité anti-collagénase.

>>> Les **ongles en raquettes** sont relativement fréquents. Cette anomalie génétique est due à une oblitération précoce des cartilages de conjugaison de la

PATHOLOGIE UNGUÉALE

phalange osseuse distale. En revanche, l'acquisition de cette dysplasie, où les ongles sont courts, larges et plats n'est pas habituelle à l'âge adulte.

Nous avons observé des ongles en raquettes acquis [6] chez un sujet de 20 ans présentant cette disgrâce sur tous les doigts, sauf les auriculaires. Les orteils étaient également indemnes. Le patient n'avait aucun membre de sa famille porteur de cette déformation. Un bilan biologique complet dévoilait le coupable : une élévation de la parathormone à 110,3 au lieu de 15 à 85, permettant de porter le diagnostic de d'hyperparathyroïdisme.

>>> Des affections aussi diverses que le **syndrome xanthonychique** et le lichen plan peuvent avoir un dénominateur commun [7]. Nous avons mis l'accent, dans notre dernier travail de 2014, sur les substances utilisées au cours de la restauration dentaire, et nous avons montré – littérature médicale à l'appui – l'intérêt de la recherche de titane dans les ongles et d'un inventaire allergologique orienté.

>>> Le **syndrome de Hoigné** est le nom le plus fréquemment attribué à une pathologie dénommée de manière fort différente selon les auteurs.

Ce travail a pour but d'indiquer, de façon indubitable, qu'une simple injection de prednisolone dans le repli sus-unguéal est susceptible de produire une douleur dorsale, une dyspnée puis des céphalées dans les 2 minutes suivant l'injection intralésionnelle avec sensation de mort imminente.

Pour expliquer la physiopathologie de cet accident thérapeutique, nous avons passé en revue les différents médicaments responsables du syndrome de Hoigné en comparant la dimension des cristaux utilisés à celle du diamètre des capillaires pulmonaires. Le laboratoire responsable de la préparation du pro-

duit injecté nous a indiqué que la taille des microcristaux était de 2 à 4 μm vs les 8 μm du diamètre moyen des capillaires pulmonaires. Tous les symptômes du syndrome de Hoigné peuvent donc s'expliquer, en particulier pulmonaires et psychiatriques [8].

>>> La valeur pronostique des **anomalies anxieuses dans la GVDH chronique** n'a pas été étudiée chez l'enfant.

Le travail de Huang *et al.* [9] a cherché à combler cette lacune en examinant 11 enfants gravement atteints au cours d'une période de 2 ans. Leur travail conclut que la présence d'une dystrophie unguéale, d'un œdème périphérique persistant ainsi qu'une éosinophilie périphérique sont les signes avant-coureurs de la GVDH chronique cutanée de l'enfant. L'existence d'un *pterygium inversum unguis* peut être un indice de gravité de l'atteinte pulmonaire.

>>> Une femme de 40 ans a été exposée au **monoxyde de carbone** pendant son sommeil. Réveillée par un bip sonore, elle fut sauvée d'une issue fatale. Transportée en ambulance sous oxygène vers un service d'urgence, elle s'est montrée agitée, confuse, atteinte d'une céphalée intense et d'une vision trouble. Quelques heures plus tard, elle quittait l'hôpital, mais le CO avait déjà montré ses effets néfastes : les extrémités de tous les doigts étaient altérées comme si une morsure avait emporté le bord distal du lit unguéal, visible par transparence. La couleur des ongles proximaux était rose ; puis, à mesure qu'on s'approchait du bord distal, elle devenait plus rouge et finalement bleuâtre [10].

>>> Un homme de 30 ans, atteint d'une **maladie de Crohn** depuis 18 ans, avait subi six résections de son intestin grêle et de son côlon. Il était maintenu sous un régime parentéral total. Il remarque, à un moment, que depuis 2 semaines un changement de couleur des ongles s'est produit : les mains et les pieds paraissent



Fig. 1 : Leuconychie vraie proximale par carence en sélénium.

blanchâtres dans leur moitié proximale (**fig. 1**) contrastant avec la moitié distale rosée. Seule anomalie à la lecture des examens biologiques : un taux très bas de sélénium 2 $\mu\text{g/dL}$ au lieu de 10,6-17,4 $\mu\text{g/dL}$. Un traitement de 100 μg de **sélénium** pendant 8 semaines a permis d'obtenir la disparition progressive de la leuconychie vraie (matricielle) et sa guérison en 14 semaines [11].

>>> Une patiente âgée de 63 ans, atteinte d'une **tumeur à cellules de Sertoli-Leydig**, présentait des ongles aplatis et principalement concaves à leur terminaison (8 doigts sur 10). Ces modifications étaient particulièrement marquées à l'index et au médus des deux mains. Cet aspect ne se rencontre qu'au cours des anémies ferriprives. Il est intéressant de noter que les modifications vers la normalisation des tablettes ont débuté après la cure chirurgicale et la normalisation du profil hormonal de la malade. Il semble donc que les manifestations observées étaient secondaires à l'hyperandrogénémie. En réalité, cela demande confirmation avant d'appeler cette variété de koïlonychie le signe "d'Al-Hendy", comme le proposent les auteurs [12].

Pigmentation mélanique

>>> Une étude coréenne [13] portant sur 25 patients atteints de **mélano-nychie longitudinale** a permis aux auteurs d'établir que tous les cas (avec

bande mélanonychique étroite (≤ 3 mm]) étaient bénins. Lorsque la bande dépasse une largeur de 3 mm, ou lorsque le signe de Hutchinson est présent, un diagnostic histopathologique précoce s'impose vu le risque de mélanome (3 cas dans cette étude) et celui d'une hyperplasie mélanocytaire atypique (2 cas).

>>> Un jeune italien de 9 ans attire l'attention des auteurs [14] par la présence sur l'annulaire gauche d'une **mélanonychie longitudinale** présente depuis 2 ans, qui s'est étendue rapidement et dont la coloration pâle virait au brun. La dermoscopie montrait des bandes irrégulièrement espacées dont la couleur allait du clair au foncé. Seule une bordure latérale de la tablette était épargnée. L'extension de la pigmentation sur le repli sus-unguéal indiquait la présence d'un signe de Hutchinson et l'examen histopathologique un mélanome *in situ*.

>>> Un homme de 70 ans [15] consulte pour la présence d'un **nodule en dôme** de 12 mm $\times$ 7 mm **soulevant l'extrémité de la tablette**. De coloration brun-rouge, elle est nettement symétrique. Sa surface comporte des points allant du bleu au noir. L'examen dermoscopique montre des globules de taille variable, largement distribués. L'histologie indique une tumeur faite de mélanocytes et composée de nids de taille variable à la jonction dermo-épidermique avec des mélanocytes atypiques dans le derme. Cette tumeur de l'hyponychium, sans mélanonychie, suggère que des mélanocytes atypiques peuvent apparaître dans la région distale du lit et l'hyponychium. Seuls 3 cas de mélanome du gros orteil (y compris celui-ci) sans mélanonychie ont été rapportés au Japon. À ce jour, des données dermoscopiques comme un voile blanc bleuâtre, un patron vasculaire atypique et une pigmentation bleue homogène ont été considérés comme évocateurs de mélanome. Dans le cas présent, la dermoscopie a montré une distribution généralisée des points/globules de taille et de densité variables

et un réseau épais sans pigment. Ces constatations dermoscopiques apportent un indice supplémentaire au diagnostic de mélanome.

Tumeurs non mélaniques

>>> La **maladie de Bowen** périunguéale est inhabituelle [16]. Cette variété peut être le fait d'une radiodermite, d'un traumatisme chronique, d'une exposition orale à l'arsenic et d'une infection HPV, en particulier de type 16. La maladie de Bowen périunguéale peut simuler des affections bénignes comme la paronychie chronique, l'eczéma périunguéal, des verrues vulgaires; il peut retarder le diagnostic correct et favoriser sa progression invasive. La dermoscopie constitue une aide diagnostique pour les formes non pigmentées sur d'autres zones corporelles en montrant des amas de vaisseaux hélicoïdaux et des îlots de squames. Elle peut aussi révéler, dans cette forme périunguéale, des critères de chevauchement avec la forme classique. Cependant, les vaisseaux sont généralement de faible diamètre avec une distribution diffuse plutôt qu'en îlots.

>>> Si les **tumeurs sous-unguéales de l'incontinentia pigmenti** (IP) peuvent entraîner des destructions locales, habituellement elles ne sont pas malignes.

Pena et Brewer [17] rapportent l'observation d'un cas de carcinomes spinocellulaires multiples, développés à l'emplacement des tumeurs sous-unguéales de l'IP, chez une patiente de 36 ans aux fonctions immunes normales.

La biopsie sous-unguéale d'une tumeur verruqueuse douloureuse décelait un EOA spinocellulaire invasif de MD1 suivi, 6 mois plus tard, de l'apparition de lésions identiques sur MG2, 3 et 4. La technique de Mohs fut utilisée dans tous les cas. Plus récemment, une papule sous-unguéale de MD2 a donné lieu au même diagnostic et au même trai-

tement. Toutefois, l'apparition d'une récurrence *in situ* a poussé les auteurs à refaire une biopsie qui s'est montrée plus compatible avec une tumeur sous-unguéale de l'IP. Des biopsies prélevées sur MG4, PD1 et 5 ont soutenu le même diagnostic, et un test HPV sur PG5 s'est avéré négatif.

Il est intéressant d'évoquer la loi des séries dans la mesure où Mahmoud *et al.* [18] rapportent un cas très proche de celui décrit plus haut. Le diagnostic différentiel doit éliminer une verrue vulgaire, un EOA spinocellulaire et un kératoacanthome (KA). Une anamnèse détaillée et les corrélations cliniques et pathologiques sont les clés pour distinguer les tumeurs sous-unguéales de l'IP des KAs. Les caractères distinctifs résident dans leur récurrence chez les femmes jeunes avec lésions multiples pendant plusieurs années et, bien entendu, des signes cliniques d'IP.

Les KA sont plus fréquents chez les hommes ayant dépassé la quarantaine, et sont le plus souvent uniques. Les tumeurs sous-unguéales de l'IP se développent en quelques semaines, relativement plus vite que la plupart des EOA spinocellulaires. Contrairement à celles-ci, les érosions osseuses des tumeurs de l'IP sont probablement le résultat d'un phénomène de pression plutôt que d'une invasion véritable des tissus et de l'os sous-jacent.

Le traitement initial des tumeurs sous-unguéales de l'IP est classiquement l'excision chirurgicale avec curetage de l'os. La technique de Mohs donne les meilleurs résultats tout en préservant l'extrémité du doigt. Les rétinoides sont une option intéressante, surtout préventivement.

>>> La croissance d'un **follicule pileux en position ectopique sous-unguéale** est une situation exceptionnelle que Emeksic *et al.* ont rencontré [19] sur le deuxième orteil droit d'un enfant de

PATHOLOGIE UNGUÉALE

16 mois. Il semble s'agir du 3^e cas décrit dans la littérature.

Traitements "anti-cancer"

>>> **La chimiothérapie entraîne une toxicité sur l'appareil unguéal** [20]. L'onycholyse résulte d'une atteinte des attaches du lit unguéal; elle est commune avec les taxanes dont l'incidence avec le docétaxel, agent causal le plus fréquent, varie de 0 % à 44 %. D'autres effets adverses s'expriment sous forme de lignes de Beau, d'hémorragies sous-unguéales, de pigmentation de la tablette, de paronychie aiguë et d'hématomes filiformes. Elles peuvent toucher 88 % des patients. Il est particulièrement intéressant de noter que l'intégrité des fibres nerveuses périphériques est indispensable pour que les modifications unguéales puissent se développer. Les gants et les bas réfrigérés ont grandement limité le risque de complications unguéales. Certains agents chimiothérapeutiques comme les anthracyclines avec la doxorubicine, la daunorubicine et l'idarubicine causent une pigmentation longitudinale, transversale ou diffuse de la lame, avec ou sans coexistence pigmentaire cutanéomuqueuse.

>>> Les inhibiteurs de l'EGFR peuvent provoquer une paronychie et la formation de granulome pyogénique chez 10 à 30 % des patients. Ce type de traitement est également responsable d'un ralentissement de la croissance unguéale du développement d'onycholyse et de la fragilité des ongles. À côté des phénomènes diarrhéiques importants, des éruptions cutanées d'apparence acnéiforme et, plus précisément, papulopustuleuses – parfois déclenchées après exposition solaire – on a décrit des paronychies des mains et des pieds, habituellement légères, contrairement aux atteintes importantes déclenchées par les dernières générations d'inhibiteurs de tyrosine kinase [21]. Signalons pour mémoire que les premières géné-

rations, erlotinib et gefitinib, n'avaient pratiquement jamais produit ce genre de complications. Aux stades 1 et 2, sont recommandés: les antibiotiques topiques ou antiseptiques, les compresses vinaigrées (solution de vinaigre blanc à 50 %, 15 minutes, quotidien) et le propionate de clobétasol 2 fois/jour. Au stade 3 où les activités de la vie quotidienne sont très limitées, il faut interrompre l'afatinib et le reprendre à dose réduite (10 mg) après que le patient soit repassé aux stades 1 ou 2. Parfois l'avulsion unguéale s'impose, le traitement antibiotique systémique également (tétracyclines et antimicrobiens, en évitant l'érythromycine).

Onychomycoses

>>> **La prévalence de l'onychomycose dans l'ensemble de la population** n'est pas facile à évaluer [22]. Cette infection est commune, et les chiffres cités dans la littérature indiquent qu'elle est très élevée. La prévalence en Europe et en Amérique du Nord s'élevait à 4,3 % dans les études basiques de la population, mais atteignait 8,9 % dans les études hospitalières. Dans les 2 cas, l'onychomycose était plus fréquente sur les orteils et observée plus souvent chez l'homme. L'agent causal, chez 65 % des sujets, était un dermatophyte. L'agent habituel était *Trichophyton rubrum* chez 44,9 % des patients. Des moisissures étaient retrouvées dans 13,3 % des malades et des levures chez 21,1 %. En conclusion, nous estimons que les onychomycoses sont certainement une maladie commune, mais moins qu'on ne le dit dans la littérature, car les études hospitalières pourraient avoir surestimé leur prévalence.

>>> **Asymmetric gait nail unit syndrome** (AGNUS) a été décrit par Zaias [23], le très grand onychologue américain, responsable de la première classification des onychomycoses. AGNUS résulte d'une pression asymétrique de

la chaussure sur les orteils et le pied, causée par un pied irrégulièrement plat. La pression produit des modifications cliniques des ongles des orteils identiques à celles rencontrées avec tous les types cliniques d'onychomycose à dermatoses et à champignons opportunistes. Cependant, on ne trouve pas spécialement de dermatophytes, mais AGNUS produit des signes additionnels qui rendent l'identification des champignons plus aisée. Sa coexistence avec une maladie fongique a enrichi la littérature de nouveaux types cliniques d'onychomycose, de signes identifiants une résistance médicamenteuse ou annonçant une guérison complète après traitement antifongique ou systémique... En réalité, AGNUS a simplement une étiologie mécanique et peut coexister avec une dermatophytose dont on connaît la "susceptibilité" héréditaire et avec n'importe quelle autre maladie affectant les ongles des orteils.

>>> Ikeda *et al.* [24] rapportent un cas de **paronychie récalcitrante** à *Fusarium* chez un homme de 42 ans atteint de maladie de Behçet et recevant cyclosporine et corticostéroïdes. Le pathogène, *Fusarium solani* était résistant à de multiples antifongiques. La guérison ne fut obtenue que par un traitement occlusif avec une crème à l'amorolfine à 0,5 % pendant 3 mois.

>>> Carvalho *et al.* [25] décrivent le 1^{er} cas d'**onychomycose congénitale** à *Fusarium oxysporum*. Cette infection acquise *in utero* a été prouvée par les méthodes biologiques moléculaires, identifiant à la fois le champignon dans la tablette unguéale et le placenta, très probablement par contamination/infection chez une mère, immunodéprimée VIH positive.

>>> Galvan Garcia [26] a traité 120 patients atteints d'onychomycose et dont le KOH (+) confirmait le diagnostic clinique, par une seule session avec un **1064 nm (Nd:YAG) laser Q-switch**. Au

cours des 9 mois de suivi, il y eut 100 % de *clinical response* sans effets secondaires. Bien entendu, nous ne devons pas confondre *success* et *response* qui ne signifie qu'amélioration.

Dermatoses

>>> Un patient âgé de 53 ans constate l'existence de lésions kératosiques palmaires depuis 2-3 ans avec multiples papules et desquamation, extrêmement prurigineuses des deux mains. Cette atteinte s'accompagne d'une fragilité des ongles des mains, en particulier du pouce gauche où, en plus de striations longitudinales, on constate la présence d'un ptérygion dorsal. La biopsie cutanée montre un infiltrat dense lymphohistiocytaire occupant quatre papilles

dermiques. Cordoba *et al.* [27] concluent à l'existence d'un **lichen nitidus**. Étrange, car aucun des autres cas de la littérature n'a montré la présence d'un ptérygion unguéal !

>>> **L'arthrite psoriasique (PsA)** est une maladie systémique inflammatoire chronique avec des signes et des symptômes typiques à la fois du psoriasis et de l'arthrite [28]. On passe facilement à côté du PsA puisque plus de 80 % des patients présentent une symptomatologie psoriasique avant de développer celle d'un PsA. On sait que la gravité de l'implication unguéale est déterminée par le site de la réaction inflammatoire. Les dermatologues sont donc au cœur d'une position susceptible de détecter le PsA au tout début du processus morbide.

>>> L'article de Langenbruch *et al.* [28] nous laisse sur notre faim dans la mesure où il n'explore pas la responsabilité intrinsèque de chacun des différents **signes de l'atteinte unguéale permettant de détecter précocement le PsA**. En dépouillant les données de la littérature, nous avons pu classer en tête des signes annonciateurs [29] l'onycholyse (**fig. 2**)



FIG. 2 : Onycholyse psoriasique avec érythème proximal.

NOVOPHANE

CRÈME DES ONGLES

LIMITE LA PERTE INSENSIBLE EN EAU

Huile de vaseline, Cire d'abeille / Castilleja

RESTAURE LA SOUPLESSE ET LA BONNE COHÉSION DES CELLULES DE L'ONGLE

Lécithine (phosphatidylée), Huile d'argente douce

APPORTE DES HUMECTANTS SPÉCIFIQUES DE L'ONGLE

Glycérine / Urée, Aquasana

UNE ACTION STIMULANTE SUR LE LIT UNGUÉAL

Paraffine, Vitamine E, Biotine

Une crème nourrissante et hydratante pour les ongles secs, cassants et irréguliers

www.labo-acm.com

Laboratoire Dermatologique ACM
Boulevard Pasteur - 93000 Aubervilliers - France
tél : 01 47 27 55 70 - contact@labo-acm.com

PATHOLOGIE UNGUÉALE

suivie des dépressions ponctuées, de l'effritement de la tablette, enfin de l'hyperkératose sous-unguéal. L'IRM semble indiquer que l'atteinte de l'appareil unguéal est la principale manifestation de la souffrance de la phalange distale due au développement du PsA. L'échographie est l'examen de premier choix pour la détection précoce du PsA ; c'est une technique facilement reproductible, d'application rapide et peu coûteuse. On voit donc que la présence des signes que nous avons énuméré triple la probabilité du déclenchement d'un PsA, selon les critères CASPAR.

>>> Pour conclure, l'école de Nimègue, réévaluant tous les scores concernant le psoriasis unguéal, a considéré que celui que nous avons publié en 2004 était jusqu'ici le plus adapté [30]. En modifiant partiellement notre index de sévérité, le **N-NAIL (Nijmegen-Nail psoriasis Activity Index tool)** [31] tient compte maintenant des cinq signes physiques les plus importants :

1. onycholyse/tache d'huile de Milian,
2. dépressions ponctuées,
3. émiettement de la tablette,
4. sillons transversaux (lignes de Beau),
5. hyperkératose sous-unguéal.

Les dix ongles des doigts sont évalués en fonction des signes précédents dont l'addition forme le score final.

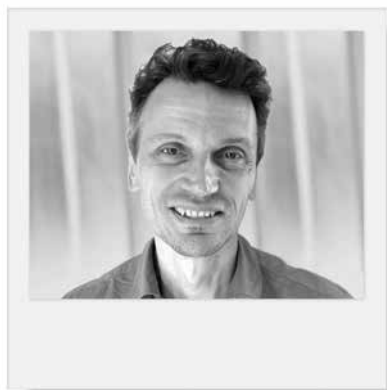
Bibliographie

1. TSUBAKIMOTO W, KATO H, YAMAMOTO K. Chromonychia and pincer nail deformity after Kawasaki disease: Report of a case. *Skin Research*, 2014;13:108-111.
2. BEL B, SOUDRY-FAURE A, VABRES P. Diagnostic value of nail examination in Hailey-Hailey disease. *EJD*, 2014;5:628-629.
3. KOSTAKI D, CASTILLO JC, RUZICKA T *et al*. Longitudinal leuconychia striata: is it a common sign in Hailey-Hailey disease and Darier disease? *JEADV*, 2014;28:126-127.
4. SARDI I, RUZICKA T. Successful therapy of refractory Hailey-Hailey disease with alitretinoïne. *Br J Dermatol*, 2014;170:209-211.
5. LE SACHÉ-DE PEUFELHOUX L, RAYNAUD E, BOUCHARDEAU A *et al*. Familial benign chronic pemphigus and doxycycline: review of 6 cases. *JEADV*, 2014;28:370-373.
6. BARAN R, TURKMANI MG, MUBKI T. Acquired racquet nails: a useful sign of hyperparathyroidism. *JEADV*, 2014;28:254-259.
7. BARAN LR. Yellow nail syndrome and nail lichen planus may be induced by a common culprit. Focus on dental restorative substances. <http://journal.frontiers.in.org/Journal/10.3389/fmed.2014.00046/full>
8. BARAN R. Proximal nail fold intralesional steroid injection responsible for Hoigné Syndrome. *JEADV*, 2014;28:1563-1565.
9. HUANG JT, DUNCAN CN, BOYER D *et al*. Nail dystrophy, edema, and eosinophilia: harbingers of severe chronic GVHD of the skin in children. *Bone Marrow Transplant*, 2014;49:1521-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.894.e65-7>
10. HATAMI M, NAFTOLIN F, KHATAMEE MA. Abnormal fingernail beds following carbon monoxide poisoning: a case report and review of literature. *J Med Case Reports*, 2014;8:263.
11. HASUNUMA N, UMEBAYAS HI, MANABE M. True leukonychia in Crohn Disease induced by Selenium Deficiency. *JAMA Dermatol*, 2014;150:779-780.
12. MOGHAZY D, SHARAN C, NAIR M *et al*. Sertoli-Leydig cell tumor with unique nail findings in a post-menopausal woman: a case report and literature review. *J Ovarian Research*, 2014;7:83.
13. KIM G, HUH JW, JEONG Y *et al*. Clinico pathologic study of longitudinal melanonychia. *J Dermatol*, 2014;41:92.
14. BONAMENTE D, ARPAIA N. In Situ melanonychia of the nail unit presenting as a rapid growing longitudinal melanonychia in a 9-year-old boy. *Dermatol Surg*, 2014;40:1155-1157.
15. YAMAMOTO S, HARADA K, ANDO N *et al*. Nodular melanoma on the hyponychium: Clinical and dermoscopic features. *J Dermatol*, 2014;41:277-278.
16. GIACOMEL J, LALLAS A, ZALANDEK I *et al*. Periungual Bowen disease mimicking chronic paronychia and diagnosed by dermoscopy. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.01.894.e65-7>
17. PENA ZG, BREWER JD. Multiple subungual squamous cell carcinomas in a patient with Incontinentia Pigmenti. *Dermatol Surg*, 2014;40:1159-1161.
18. MAHMOUD BH, ZEMBOWICZ A, FISHER E. Controversies over subungual tumors in Incontinentia Pigmenti. *Dermatol Surg*, 2014;40:1157-1159.
19. EMEKSIC MC, UZARKOCAK M. Subungual ectopic hair. *JEADV*, 2014;28:1263-1264.
20. MILLER K, GORCEY L, McLELLAN B. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:787-794.
21. MELOSKY B, HIRSH V. Management of common toxicities in metastatic NSCLC related to anti-lung cancer therapies with EGFR-TKIs. *Frontiers in Oncology*, 2014;4:238.
22. SIGURGEIRSSON B, BARAN R. The prevalence of onychomycosis in the global population. A literature study. *JEADV*, 2014;28:1480-1491.
23. ZAIAS N, REBELL G, ESCOBAR S. Asymmetric gait nail unit syndrome: the most common worldwide toenail abnormality and onychomycosis. *SkinMed*, 2014;12:217-223.
24. IKEDA I, OHNO T, OHNO H *et al*. Case of Fusarium paronychia successfully treated with occlusive dressing of antifungal cream. *J Dermatol*, 2014;41:340-342.
25. CARVALHO VO, VICENTE VA, WERNER B *et al*. Onychomycosis by Fusarium oxysporum probably acquired in utero. *Med Mycol Case Rep*, 2014;6:58-61.
26. GALVAN GARCIA HR. Onychomycosis: 1064-nm:Yag q-switch laser treatment. *J Cosm Dermatol*, 2014;13:232-235.
27. CORDOBA S, TARDIO JC, BORBUJO JM. Keratotic lesions on the palms and nail abnormalities. *Actas Dermo Sifiliograficas*, 2014 (in press).
28. LANGENBRUCH AK, RADTKE M, KRENSEL M *et al*. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*, 2014;171:1123-1128.
29. BARAN R, SIGURGEIRSSON B. Psoriatic nail disease, a predictor of psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*, 2014;171:935-936.
30. BARAN R. A nail psoriasis severity index. *Br J Dermatol*, 2004;150:568-569.
31. KLASSEN KMG, VAN DE KERKHOF PCM, BASTIAENS MT *et al*. Scoring nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:1061-1066.

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

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf dans les dermatoses allergiques : la dermatite atopique



→ O. BAYROU

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

Physiopathologie

1. ILC2 : nouvel acteur cellulaire de l'inflammation [1-3]

Les ILC2 (*group 2 innate lymphoid cells*) sont des acteurs importants nouvellement identifiés de la réaction inflammatoire de la dermatite atopique (DA). Comme les Th2, les ILC2 produisent des cytokines de type 2 : IL4, IL5 et IL13. La grande différence avec les Th2 (cellules de l'immunité adaptative) est que ces cellules immunitaires ne sont pas spécifiques d'antigènes mais répondent à des signaux innés. Les lésions épidermiques entraînent la production par les kératinocytes d'IL25 et d'IL33, qui activent la synthèse par les ILC2 des cytokines inflammatoires. Les mastocytes sont en nombre élevé au cours des

DA chroniques et contribuent à pérenniser l'inflammation IgE-dépendante. Cette augmentation est médiée par IL3 et IL9. Cette dernière est surtout produite par les ILC2, ce qui suggère que les ILC2 sont susceptibles d'aggraver les DA en agissant sur le nombre et les fonctions des mastocytes.

Comme IL25 et IL33, TSLP est produite par les cellules épithéliales en réponse aux agressions épidermiques. Il avait été montré que TSLP favorise l'activation des Th2 par l'intermédiaire des cellules dendritiques. Ainsi, TSLP était considérée comme une cytokine clé dans la sensibilisation vis-à-vis des allergènes environnementaux. Or, les ILC2 possèdent également des récepteurs pour TSLP, dont l'activation favorise la production de cytokines. Un modèle murin a montré que les ILC2 étaient des sources importantes de médiateurs dans l'inflammation provoquée par TSLP. Enfin, il a été montré que IL13 favorise la production de TSLP par les cellules épidermiques, ce qui indique un cercle vicieux d'activation réciproque entre l'IL13 produite par les ILC2 et TSLP produite par les cellules épidermiques.

Les ILC2 possèdent un récepteur KLGR1. Celui-ci a une action inhibitrice sur les fonctions d'ILC2 en présence d'E-cadherine. L'E-cadherine est particulièrement abondante dans les kératinocytes et constitue un signal inhibiteur permettant de limiter l'inflammation des ILC2. L'E-cadherine est connue pour être diminuée en peau lésée au cours de la DA. Cela pourrait expliquer que la perte des

molécules d'adhésion épithéliale dans le cadre des altérations épidermiques de la DA pourraient activer inconsidérément les ILC2. De plus, en l'absence de filaggrine, la synthèse d'E-cadherine est diminuée dans les kératinocytes, ce qui est susceptible d'augmenter l'inflammation des DA déficientes en filaggrine. Les ILC2 constituent un nouveau lien entre les altérations de la barrière épidermique (perte de l'E-cadherine et de la filaggrine) et l'inflammation de la DA.

2. Marqueurs de sévérité [4]

● TARC (*Thymus and activation-regulated chemokine*) [5]

Il existe de nombreux scores de sévérité clinique. Ils ont le défaut d'être subjectifs et parfois peu reproductibles avec des variations inter- ou intraobservateurs. C'est la raison pour laquelle des marqueurs biologiques fiables sont nécessaires. TARC est produit par les cellules dendritiques et les cellules endothéliales. C'est un chémoattractant pour les cellules T CCR4+. Il peut être élevé dans des lymphomes T cutanés et le *Staphylococcal scalded skin syndrome*. Il est élevé au cours de la DA mais pas au cours de l'asthme et/ou les rhinites allergiques. Des études sur des petites séries avaient montré que les taux de TARC étaient corrélés aux scores de sévérité clinique (notamment SCAORAD et SASSAD). Une étude hollandaise réalisée sur 320 patients a montré la corrélation au cours de l'évolution entre TARC et le score SASSAD et la surface atteinte.

DERMATOSES ALLERGIQUES

● Périostine [6-9]

La périostine est une protéine d'adhésion de la matrice cellulaire récemment individualisée. Elle est induite par les cytokines Th2, IL4 et IL13, et interagit avec de nombreuses intégrines. Elle joue un rôle majeur dans la pathogénie de la DA : elle amplifie l'inflammation cutanée allergique en liant l'activation kératinocytaire à l'inflammation Th2. L'inflammation Th2, survenant après exposition allergénique, induit la production de périostine par les fibroblastes par l'intermédiaire de l'IL4 et l'IL13. La périostine produite par les fibroblastes agit sur les kératinocytes pour leur faire produire des cytokines proinflammatoires notamment TSLP qui oriente vers une immunité Th2 (puis production d'IL4 et d'IL13...). Il s'agit donc d'un véritable cercle vicieux responsable de la chronicité des lésions inflammatoires.

La périostine sérique est élevée au cours de la DA. Elle est corrélée positivement avec la sévérité, les taux de TARC, de LDH et d'éosinophiles. Elle est élevée dans la peau et le sang des formes érythrodermiques et lichénifiées, mais pas dans les formes avec prurigo. Sur culture de fibroblastes, l'histamine induit directement de façon dose-dépendante l'expression de périostine et de collagène en phase tardive. Ce processus est inhibé par les antihistaminiques. La périostine pourrait être ainsi non seulement un marqueur de sévérité mais aussi une cible thérapeutique.

3. Marqueurs évolutifs et pronostiques : protéines du *vernix caseosa* [10]

Le *vernix caseosa* est une substance cireuse blanchâtre constituée de sébum, de lanugo et de la desquamation des cellules épithéliales. Il couvre la peau de l'enfant durant le dernier trimestre de la gestation. Il a des propriétés *waterproof*, antioxydantes, régulatrices de la température et anti-infectieuses. Il contient 80,5 % d'eau, 10,3 % de lipides et 9,1 % des protéines.

Une équipe suédoise a tenté de savoir si la présence de certaines protéines du *vernix* pouvait prédire une DA. L'étude a été réalisée sur 34 nouveau-nés. **203 protéines ont été isolées.** Deux protéines : la polyubiquitine-C et la *calmodulin-like protein 5* présentaient une forte corrélation négative avec la DA (respectivement coefficient de corrélation de 0,73 et 0,68). Aucune mutation dans les gènes codant pour ces protéines n'avait jusque-là été rapportée dans la DA. À l'opposé, deux protéines avaient une corrélation positive (quoique dans des proportions moindres) avec la DA : la peroxiredoxine-2 et la serpine A12. La peroxiredoxine-2 est augmentée dans les lymphocytes en cas d'inflammation aiguë. La serpine A12 aussi appelée alpha-1 antitrypsine fait partie de la famille des *serine protease inhibitors* et augmente aussi à la phase aiguë de l'inflammation. L'augmentation de ces deux protéines signifierait que la peau de ces enfants pourrait développer déjà *in utero* une inflammation cutanée.

■ Pronostic des DA précoces [11]

À Taïwan, 1 404 enfants atteints de DA précoce (DA apparue dans les 2 premières années de vie) ont été surveillés jusqu'à l'âge de 10 ans. La DA n'a pas duré plus de 4 ans chez 48,7 %, c'est-à-dire que la DA avait disparu chez la moitié des enfants avant d'atteindre l'âge scolaire. Toutefois, 30,2 % présentaient toujours une DA à l'âge de 8 ans. Curieusement, la rhinite allergique et l'asthme (pourtant présent dans les formes graves notamment en cas de mutations de la filaggrine) n'étaient pas considérés comme des facteurs pronostiques péjoratifs.

■ Mutations de TSLP [12, 13]

Les mutations de la filaggrine, en altérant la barrière épidermique, sont responsables des formes précoces, persistantes et

sévères de DA. Elles génèrent des anomalies épidermiques qui permettent le passage d'agents environnementaux irritants ou allergisants. Il en résulte l'activation de cellules présentatrices d'antigène puis des Th2 responsables de réaction allergique.

TSLP (*Thymic stromal lymphopoietin*) est une cytokine produite par les kératinocytes agressés. Elle favorise par l'intermédiaire des cellules dendritiques la différenciation des lymphocytes T naïfs en Th2, et initie ainsi une cascade de réactions allergiques. Il a été fait l'hypothèse que les variations d'origine génétique de l'activité de TSLP pourraient atténuer les effets délétères des mutations de la filaggrine. Une équipe de Pennsylvanie a validé cette hypothèse en montrant qu'un sous-groupe avec mutations de TSLP au sein d'un groupe avec mutation perte de fonction de la filaggrine avait une forme de meilleur pronostic et d'évolution plus courte. Ces résultats démontrent que des thérapies ciblées sur TSLP, notamment dans les formes avec mutation de la filaggrine, seraient d'un grand intérêt.

■ Facteurs favorisants

1. DA et pollution [14]

La DA résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques et l'environnement. Comme il est peu probable que le patrimoine génétique des populations actuelles ait muté massivement récemment, la soudaine augmentation de la fréquence de la DA est plus logiquement liée à une modification des facteurs environnementaux. Parmi ces derniers, les polluants aériens avaient été explorés dans l'asthme, mais très peu dans la DA.

Les polluants peuvent être particuliers ou gazeux. Les polluants primaires sont les oxydes de soufre, les oxydes d'azote, le monoxyde de carbone, les composés organiques volatiles, les particules fines, les métaux lourds (mercure, plomb),

l'ammoniaque et les éléments radioactifs tels que le radon. Les polluants secondaires sont formés dans l'atmosphère à partir des polluants primaires grâce à des réactions chimiques et photochimiques : ozone, protoxyde d'azote, acide sulfurique...

Les polluants aériens extérieurs peuvent avoir une origine naturelle ou une origine humaine. Les sources naturelles proviennent des feux de forêts, des volcans, de la décomposition biologique et des poussières des tempêtes. Les sources humaines sont issues des moteurs, de la combustion de la biomasse, des usines, des centrales thermiques et des incinérateurs. Les moteurs ou la combustion du fuel dégagent surtout du dioxyde de soufre, du CO et du NO₂. L'ozone provient de réactions chimiques au soleil entre les composés organiques volatiles et le NO₂. Les matières particulaires (PM : *Particulate matter*) sont classés selon leur taille : PM10 : diamètre inférieur à 10 micromètres ; PM2.5 ou particules fines : diamètre inférieur à 2,5 micromètres ; PM1.0 ou particules très fines : diamètre inférieur à 1,0 micromètre et PM0.1 particules ultrafines ou nanoparticules : diamètre inférieur à 0,1 micromètre. Les gaz d'échappement du diesel contiennent des particules fines.

Les polluants aériens intérieurs proviennent du tabac, des meubles, des matériaux de construction et des appareils électroniques. Les allergènes du vivant (acariens, poils d'animaux, moisissures et bactéries) en font aussi partie. Ces principaux polluants sont les composés organiques volatiles, les PM et les produits de combustion (dioxyde de soufre, CO, NO₂). Les composés organiques volatiles (benzène, toluène, éthylbenzène, xylène, formaldéhyde) sont très répandus dans les habitations. Les PM internes dépendent des sources intérieures et extérieures (dépendant alors de la ventilation). La concentration en polluant interne est liée au mode de vie, au niveau socioéconomique et à la fréquence des nettoyages.

Les voies de pénétration peuvent se faire par inhalation, ingestion ou contact cutané. La contamination prénatale se fait par voie transplacentaire.

2. Les polluants aériens favorisent l'apparition des DA

Plusieurs études transversales ont montré que la pollution aérienne augmentait la prévalence de la DA. Chez 4 907 enfants français de 9 à 11 ans, l'exposition pendant 3 ans à PM10, NO₂, NOx et CO était associée à une augmentation du risque de respectivement 1,13, 1,23, 1,06 et 1,08. Une étude coréenne portant sur 7 030 enfants de 6 à 13 ans montrait une corrélation entre la DA et le tabagisme maternel pendant la grossesse et/ou la première année de vie (OR : 2,06). Habiter dans une maison récemment construite pendant la première année de vie augmente le risque de DA pendant l'âge scolaire.

Les études de cohorte à partir de la naissance sont plus fiables et permettent d'établir une relation de cause à effet. Une étude munichoise a montré une association forte entre habiter près d'une voie automobile très passante et une DA. L'exposition au protoxyde d'azote augmentait le risque de DA (OR : 1,18). Les travaux intérieurs (peinture, réhabilitation des sols, nouveaux meubles) avant la naissance et la première année de vie augmentaient le risque de DA pendant 6 ans (OR : 1,95). L'exposition prénatale aux composés organiques volatiles et au tabac augmentent l'immunité Th2 et la DA. L'exposition prénatale aux PM2.5 et au tabac augmentent le risque de DA (OR : 2,39). Quand l'exposition est postnatale, l'OR est de 1.55. L'exposition au butyl benzyl phthalate durant la grossesse augmente le risque de DA à 2 ans.

3. Les polluants aériens aggravent la sévérité des DA

À Taïwan, l'eczéma des plis est associé aux polluants de la circulation

automobile : CO et NOx. En Corée, les expositions au benzène, PM10, NOx, et CO étaient associées à une DA chez les enfants de 9 à 11 ans. Les activités de décoration intérieure (peinture, pose de papiers peints et de nouveaux sols) augmentaient la sévérité des DA. Il a été montré que les signes de DA s'aggravaient les jours où l'exposition aux PM10, aux PM2.5, au toluène et aux composés organiques volatiles étaient les plus fortes. Une augmentation de 1 ppb de la concentration en benzène et des composés organiques volatiles augmentent la gravité de la DA respectivement de 27,38 % et de 25,86 %. Le score de prurit est significativement associé à la concentration des PM ultrafines (< 0,1 micromètre) mais pas à celle des PM plus grandes. Une épreuve de provocation de 4 heures en chambre close par le formaldéhyde et le protoxyde d'azote a été réalisée chez des atopiques adultes et des contrôles. Il a été observé une augmentation de la perte épidermique insensible en eau. Une provocation par composés organiques volatiles a montré également une augmentation de la perte insensible en eau. Celle-ci était d'autant plus importante en cas d'application préalable de *Der p1* (allergène d'acariens).

4. Mécanismes

Deux grands types de mécanismes pourraient être en cause : une action postnatale sur la barrière épidermique et une action prénatale sur le système immunitaire.

● Altération de la barrière épidermique

Les polluants aériens entraînent l'apparition de radicaux libres qui dégradent la barrière épidermique. La dinitrophénylhydrazine est un marqueur d'oxydation des protéines. Elle est plus élevée dans les lésions de DA et est corrélée avec la sévérité. Elle est surtout concentrée dans les couches superficielles du *stratum corneum*, ce qui est un argument pour

DERMATOSES ALLERGIQUES

certain auteurs en faveur de la responsabilité des facteurs oxydatifs environnementaux tels que le rayonnement solaire et les polluants aériens.

● Action immunitaire

Le passage transplacentaire des polluants pourrait être responsable de modifications épigénétiques du système immunitaire. L'exposition durant la grossesse à des composés organiques volatiles (naphtalène, méthylcyclopentane) augmentent dans le sang du cordon les lymphocytes producteurs d'IL4. L'exposition prénatale au tabac diminue les T régulateurs à la naissance. Ces toxiques pourraient agir sur la méthylation de l'ADN. En matière de régulation épigénétique, on considère qu'une faible méthylation d'un gène augmente son expression alors qu'un haut niveau de méthylation l'inactive. Le tabac entraîne une hypométhylation du gène de TSLP et donc une hyperexpression de TSLP. Les gaz d'échappement de diesel entraînent une hypométhylation du promoteur du gène d'IL4.

Les effets négatifs des polluants dépendent aussi de facteurs génétiques liés à l'hôte. Un polymorphisme d'un gène responsable de fonctions antioxydantes glutathion-S-transférase augmente le risque de DA en cas d'exposition tabagique (OR : 5,21). Une étude danoise a suggéré que les mutations de la filaggrine pourraient faciliter les dégâts exercés par les polluants.

Stress au travail et événements traumatisants pendant la grossesse

Le stress maternel durant la grossesse pourrait avoir un impact sur le système immunitaire du fœtus. Il a été montré que le stress maternel était associé à une augmentation des IgE totales dans le sang du cordon et à une altération des réponses immunitaires innées et adaptatives. Une

étude avait montré une association entre des événements traumatisants pendant la grossesse (deuil, divorce, chômage) et DA ou asthme. Aucune étude n'avait évalué les effets du stress au travail.

Dans ce but, une étude prospective a été réalisée sur 32 104 femmes enceintes danoises. Deux questions : *“Avez-vous de nombreuses tâches au travail ?”* et *“Pouvez-vous avoir une influence sur vos conditions de travail ?”* auxquelles les patientes répondaient par : *souvent, parfois ou rarement*, permettaient d'évaluer la dimension de demande et de contrôle.

Les patientes étaient alors classées en quatre catégories : peu de stress (faible demande, contrôle important), active (beaucoup de demande, contrôle important), passive (peu de demande, contrôle faible) et beaucoup de stress (beaucoup de demande, faible contrôle). Les patientes de la dernière catégorie (très exposées au stress au travail pendant leur grossesse) avaient un risque augmenté de 15 % d'avoir un enfant atteint de DA les 7 premières années de la vie. Une augmentation du risque d'asthme de 13 % était constatée dans le groupe femme “active” [15].

Une étude germano-australio-canadienne a évalué l'impact des événements traumatisants durant la grossesse chez 1 587 enfants. Deux périodes critiques d'exposition ont été définies : milieu de grossesse (18 semaines) et fin de grossesse (34 semaines). Les maladies atopiques étaient dépistées à 6 ans et 14 ans de vie.

Les événements traumatisants étaient : divorce ou séparation, problèmes conjugaux, problèmes avec les enfants, chômage personnel, chômage du conjoint, problèmes pendant la grossesse, problèmes financiers, déménagement, deuil d'un membre de la famille ou d'un ami. Le risque de présenter un asthme ou une DA à 14 ans était significativement aug-

menté chez les mères qui avaient subi des événements traumatisants pendant la deuxième partie de leur grossesse. L'OR pour la DA à 14 ans pour une exposition entre 18 et 34 semaines était de 1,25 pour 1 événement, 1,26 pour 2 événements et 4,19 pour 3 événements ou plus. Il est surprenant que le risque fût augmenté uniquement pour les maladies atopiques à 14 ans mais pas pour celles survenant à 6 ans. L'explication, selon les auteurs, serait que les événements prénataux n'augmentent que les maladies atopiques manifestes mais pas les maladies atopiques transitoires [16].

Allergie

1. Arachide [17]

Il existe une association forte entre les DA de début précoce et les allergies alimentaires. De nombreux arguments montrent que les applications épicutanées d'arachide à travers une peau lésée augmentent le risque de sensibilisation et d'allergie clinique à l'arachide. Parmi des enfants porteurs de DA et allergique à l'arachide, 90 % ont été exposés à des crèmes contenant de l'arachide les 6 premiers mois de leur vie. Les applications épicutanées d'arachide sur peau strippée de souris BALB/c induisent une puissante réaction Th2 et une anaphylaxie après une seule ingestion orale. Il avait été montré que l'exposition précoce à l'antigène d'arachide présente dans les poussières de maison était un facteur de risque pour la sensibilisation et l'allergie clinique à l'arachide chez les enfants porteurs de mutation de la filaggrine.

Une équipe anglo-américaine a montré une association positive entre l'exposition à l'arachide dans la poussière et l'allergie clinique à l'arachide. La sensibilisation allergique augmentait avec la sévérité de la DA. Ces données valident l'hypothèse selon laquelle la sensibilisation à l'arachide survient grâce à une barrière cutanée altérée et enflammée.

2. Allergie de contact [18, 19]

Des notions anciennes semblaient montrer une diminution des allergies de contact au cours de la DA. Depuis, de nombreuses études ont au contraire établi la nécessité de rechercher des allergies de contact. Une équipe américaine a comparé les résultats des tests épicutanés réalisés avec la batterie standard américaine (*North american standard series*) entre patients atteints ou non de DA. Les patients atteints de DA avaient un risque accru de développer des allergies de contact par rapport aux sujets non atopiques. Les patients atteints de DA étaient significativement plus allergiques aux conservateurs suivants : quaternium-15, imidazolidinyl urée, DMDM hydantoïne et 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol mais pas aux parabens, au formaldéhyde ou au diazolidinyl urée. Notons que la *North american standard series* ne contient pas certains des allergènes “vedettes” en Europe, notamment la chlorométhylisothiazolinone ou la méthylisothiazolinone. Une étude analogue a été réalisée avec les tensioactifs et a trouvé une fréquence plus grande d’allergie de contact avec la cocamidopropylbétaine, mais pas à la cocamide DEA et à l’amidoamine.

Prévention

1. Application d'émollients dès la naissance [20, 21]

Les altérations épidermiques constituent peut être la première étape dans l’initiation d’une DA et dans le déclenchement d’une sensibilisation allergique. Il serait envisageable de penser que le renforcement de la barrière épidermique pourrait prévenir ou retarder l’apparition d’une DA. Deux études sont venues valider cette hypothèse.

- La première, anglo-américaine, a porté sur 124 nouveau-nés à haut risque de DA (parents au premier degré ayant présenté

une DA, un asthme ou une rhinite allergique). Les enfants étaient randomisés 1/1 en groupe contrôle (pas d’émollient pendant 6 mois) et groupe émollit. Les parents devaient appliquer tous les jours un émollit sur tout le corps excepté le cuir chevelu au plus tard dès la 3^e semaine jusqu’au 6^e mois. L’émollit ne devait pas contenir de laurylsulfate de sodium. Les parents devaient éviter les savons, les bains moussants et les huiles de bain, mais utiliser un *syndet* doux sans parfum adapté aux bébés. Pour le cuir chevelu, un shampoing doux sans parfum adapté aux bébés devait être utilisé en évitant de le répandre sur le reste du corps. Les lingettes nettoyantes étaient si possible bannies. Au 6^e mois, il était constaté une diminution de l’incidence de la DA (43 % dans le groupe contrôle contre 23 % dans le groupe émollit) ce qui correspond à réduction du risque relatif de 50 %. Aucun cas d’allergie ou d’irritation n’a été constaté.

- La deuxième étude était japonaise et portait sur 118 nouveau-nés à haut risque de DA. La moitié a été traitée par des émollits dès la 1^{re} semaine de vie et pendant 32 semaines. Une gelée à base de vaseline était prescrite dans les deux groupes pour application en cas de nécessité. Au terme de l’étude, le risque de DA était diminué de 32 % dans le groupe émollit. Il n’a pas été montré d’effet statistiquement significatif sur la sensibilisation allergique évaluée par le dosage des IgE contre le blanc d’œuf. Toutefois, le taux de sensibilisation était plus élevé chez les enfants qui avaient une DA par rapport à ceux qui n’en n’avaient pas (OR : 2,86). Cela suggère que c’est l’existence d’un eczéma plus que l’absence d’émollit qui est un facteur de risque de sensibilisation allergique.

2. Autres mesures préventives [22]

Les études anciennes avaient montré une augmentation du risque de DA avec l’introduction précoce des aliments solides durant les premiers mois de

vie. Au contraire, les études les plus récentes montrent qu’une diversification trop tardive augmente le risque de DA. Certaines études ont montré une réduction du risque de 50 % chez les enfants qui avaient reçu une formule de lait hydrolysé par rapport à ceux ayant reçu un lait standard. Les expositions à un taux faible (mais non nul) de protéines des laits partiellement hydrolysés pourraient permettre une tolérance et non une sensibilisation chez les enfants à haut risque.

Il est difficile de juger l’efficacité réelle des probiotiques en raison de l’hétérogénéité des études. Mais une méta-analyse récente a montré qu’ils pouvaient permettre une réduction du risque de 21 %. Les lysats bactériens oraux n’ont montré un bénéfice que dans le groupe avec atopie chez le père (RR : 0,52). Une revue *Cochrane* a montré que les prébiotiques pendant la période postnatale (fructo ou galacto-oligosaccharide) diminuaient le risque de DA de 30 % à l’âge de 2 ans.

Des arguments expérimentaux montrent que la vitamine D a une action immunomodulatrice, et permet une augmentation de la synthèse des peptides antimicrobiens. Mais les études cliniques ne montrent pas clairement l’intérêt de la supplémentation en vitamine D dans la prévention de la DA.

Des études observationnelles avaient montré que les huiles de poisson durant la grossesse permettaient de réduire le risque de DA chez les enfants. Malheureusement, une étude contrôlée portant sur 420 enfants à haut risque et appréciant l’efficacité des acides gras essentiels oméga-3 n’a pas montré d’effet préventif.

Des études ont également porté sur la vitamine E, la vitamine C, la pyridoxine, l’huile d’onagre, l’huile de bourrache, le zinc et le sélénium mais sont peu concluantes. Les acariens peuvent induire des DA, mais leur éviction

DERMATOSES ALLERGIQUES

n'a que peu d'effet sur l'apparition ou l'aggravation de la DA. Les DA sont plus fréquentes dans les zones où l'eau est la plus dure, mais malheureusement les adoucisseurs n'ont aucun effet préventif.

Traitement

1. Dupilumab [23]

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre la sous-unité du récepteur de l'IL4 : IL4R alpha, qui bloque la signalisation à la fois d'IL4 et d'IL13. Il a été utilisé avec succès dans des asthmes modérés à sévères. Il s'est révélé très efficace au cours de la DA de l'adulte avec environ 70 % d'amélioration pour la plus grosse dose contre 20 % dans le groupe placebo. Cette amélioration clinique était accompagnée d'une diminution des biomarqueurs (TARC, IgE totales) et de l'amélioration du transcriptome lésionnel. Fait notable, il existait une diminution dose-dépendante de la kératine 16 (marqueur de prolifération kératinocytaire). Cette amélioration sur l'hyperplasie épidermique était plus importante après 4 semaines de dupilumab à 300 mg qu'après 12 semaines de cyclosporine chez des patients de même sévérité.

2. Omalizumab [24]

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé se fixant de manière sélective aux immunoglobulines E humaines. Il a reçu son AMM dans les urticaires chroniques. Il a été utilisé dans la DA avec des résultats variables. Afin de préciser les sous-groupes pouvant bénéficier de ce traitement, il a été réalisé une étude ouverte portant sur 20 patients atteints de DA moyenne à sévère pendant 28 semaines. Aucun des patients porteurs de mutation de la filaggrine n'a répondu au traitement. Les répondeurs avaient un métabolisme lipidique particulier, caractérisé par une augmentation de la phosphatidylcholine et une

augmentation de trois glycérophospholipides (PC.ae.C38:1, lysoPC C28:0 et lysoPC C26:1).

3. Antifongiques azolés oraux dans les dermatites atopiques cervicocéphaliques [25]

Les DA cervicocéphaliques sont des formes particulières de DA débutant à la puberté caractéristique par leur topographie et l'existence d'une sensibilisation allergique contre *Malassezia*. Dans le cadre d'une étude rétrospective, il a été traité 24 patients par antifongiques systémiques. L'itraconazole 200 mg/j a été prescrit dans un premier temps, puis a été remplacé dans un deuxième temps en raison du coût par du kétoconazole 200 mg/j chez 13 % des patients ou du fluconazole 200 mg/j chez 13 %. L'amélioration a été spectaculaire dès le 2^e mois chez 71 % des patients. Pour 53 % des patients, il a été possible de réduire la dose au deuxième mois à 200 mg d'itraconazole 2 fois par semaine. La durée moyenne du traitement était de 8 mois. La plupart de ces patients présentaient une DA sévère et étaient candidats avant l'étude à un traitement systémique immunosuppresseur. C'est pourquoi les auteurs recommandent dans ces formes, avant de débiter un traitement immunosuppresseur, un traitement d'épreuve de 2 mois d'un anti-*Malassezia* systémique. L'itraconazole paraît être le meilleur choix en raison de son accumulation dans le sébum, mais est très coûteux. Les enzymes hépatiques doivent être dosées avant puis tous les 2 mois. Les facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement seraient l'association avec un asthme, l'atteinte exclusive de la tête et du cou et le sexe féminin.

4. Vitamine D [26-30]

De nombreux arguments plaident en faveur de responsabilité de la vitamine D dans la pathogénie de la DA. La DA est plus fréquente dans les régions de haute latitude avec un faible ensoleillement.

Les taux sériques de vitamine D sont inversement proportionnels à la sévérité des DA. La naissance pendant l'automne est un facteur de risque de DA.

Une étude randomisée en double aveugle a été réalisée sur 107 enfants originaires de Mongolie et souffrant d'une DA d'aggravation hivernale. Les enfants du groupe traité ont reçu 1 000 UI/j de cholécalférol pendant 1 mois. Le score EASI a été amélioré de façon statistiquement significative (−6,5 versus −3,3). Une étude coréenne a montré que la carence en vitamine D augmentait le risque de sensibilisation allergique aux aliments et augmentait la sévérité des DA. Au cours d'une étude française prospective, il a été montré que les taux de vitamine D dans le sang du cordon étaient inversement proportionnels au *wheezing* précoce transitoire et à la DA précoce ou tardive, à 1, 3 et 5 ans. Cela est un argument de santé publique pour augmenter les taux de vitamine D *in utero* et de supplémenter précocement les nourrissons.

Le risque de la carence en vitamine D concerne aussi l'adulte. La vitamine D a été dosée chez 15 212 Coréens de plus de 19 ans. Les taux étaient significativement plus bas chez les patients souffrant de DA, mais ils étaient normaux en cas de rhinite allergique, d'asthme ou d'autre sensibilisation allergique. Il a également été trouvé chez des patients coréens que la carence en vitamine D était plus fréquente en cas d'atteinte cervicocéphalique et en cas d'atteinte des membres inférieurs.

Il avait été fait l'hypothèse que l'effet aggravant de la carence en vitamine D sur la DA pouvait être lié à un défaut de synthèse de peptides antimicrobiens. Une étude multicentrique a évalué les effets de 4 000 UI de cholécalférol pendant 21 jours. Une carence en vitamine D était observée chez 20 % des patients, surtout en cas de phototype foncé et d'IMC élevé. Aucune corrélation avec la sévérité de la DA n'était notée. Après

21 jours d'administration orale de cholécalférol, les taux sériques de vitamine D augmentaient; mais il n'était pas observé de modifications des peptides antimicrobiens (cathélicidine, HBD-3), de l'IL13 et du score EASI.

Bibliographie

1. ROEDIGER B, KYLE R, LE GROS G *et al.* Dermal group 2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis and allergy. *Curr Opin Immunol*, 2014;31:108-114.
2. KIM BS. Innate Lymphoid Cells in the Skin. *J Invest Dermatol*, 2015;135:673-678.
3. MJÖSBERG J, EIDSMO L. Update on innate lymphoid cells in atopic and non-atopic inflammation in the airways and skin. *Clin Exp Allergy*, 2014;44:1033-1043.
4. ARDERN-JONES MR, BIEBER T. Biomarkers in atopic dermatitis: it is time to stratify. *Br J Dermatol*, 2014;171:207-208.
5. LANDHEER J, DE BRUIN-WELLER M, BOONACKER C *et al.* Utility of serum thymus and activation-regulated chemokine as a biomarker for monitoring of atopic dermatitis severity. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:1160-1166.
6. YAMAGUCHI Y. Periostin in skin tissue and skin-related diseases. *Allergol Int*, 2014; 3: 161-170.
7. KOU K, OKAWA T, YAMAGUCHI Y *et al.* Periostin levels correlate with disease severity and chronicity in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2014;171:283-291.
8. YANG L, MUROTA H, SERADA S *et al.* Histamine contributes to tissue remodeling via periostin expression. *J Invest Dermatol*, 2014;134:2105-2111.
9. IZUHARA K, ARIMA K, OHTA S *et al.* Periostin in allergic inflammation. *Allergol Int*, 2014;63:143-151.
10. HOLM T, RUTISHAUSER D, KAI-LARSEN Y *et al.* Protein biomarkers in vernix with potential to predict the development of atopic eczema in early childhood. *Allergy*, 2014;69:104-112.
11. HUA TC, HWANG CY, CHEN YJ *et al.* The natural course of early-onset atopic dermatitis in Taiwan: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*, 2014;170:130-135.
12. MARGOLIS DJ, KIM B, APTER AJ *et al.* Thymic stromal lymphopoietin variation, filaggrin loss of function, and the persistence of atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2014;150:254-259.
13. DUCHATELET S, HOVNANIAN A. Genetics of atopic dermatitis: beyond filaggrin-the role of thymic stromal lymphopoietin in disease persistence. *JAMA Dermatol*, 2014;150:248-250.
14. AHN K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 134:993-999.
15. LARSEN AD, SCHLÜNSSEN V, CHRISTENSEN BH *et al.* Exposure to psychosocial job strain during pregnancy and odds of asthma and atopic dermatitis among 7-year old children - a prospective cohort study. *Scand J Work Environ Health*, 2014;40:639-648.
16. HARTWIG IR, SLY PD, SCHMIDT LA *et al.* Prenatal adverse life events increase the risk for atopic diseases in children, which is enhanced in the absence of a maternal atopic predisposition. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:160-169.
17. BROUGH HA, LIU AH, SICHERER S *et al.* Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:164-170.
18. SHAUGHNESSY CN, MALAJIAN D, BELSITO DV. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis: reactivity to surfactants. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:704-708.
19. SHAUGHNESSY CN, MALAJIAN D, BELSITO DV. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis: reactivity to topical preservatives. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:102-107.
20. SIMPSON EL, CHALMERS JR, HANIFIN JM *et al.* Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:818-823.
21. HORIMUKAI K, MORITA K, NARITA M *et al.* Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134: 824-830.
22. FLOHR C, MANN J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. *Allergy*, 2014;69:56-61.
23. BECK LA, THAÇI D, HAMILTON JD *et al.* Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 2014;371:130-139.
24. HOTZE M, BAURECHT H, RODRÍGUEZ E *et al.* Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy*, 2014;69:132-135.
25. KAFFENBERGER BH, MATHIS J, ZIRWAS MJ. A retrospective descriptive study of oral azole antifungal agents in patients with patch test-negative head and neck predominant atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:480-483.
26. CAMARGO CA JR, GANMAA D, SIDBURY R *et al.* Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:831-835.
27. BAEK JH, SHIN YH, CHUNG IH *et al.* The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr*, 2014;165:849-854.
28. CHENG HM, KIM S, PARK GH *et al.* Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1048-1055.
29. NOH S, PARK CO, BAE JM *et al.* Lower vitamin D status is closely correlated with eczema of the head and neck. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1767-1770.
30. HATA TR, AUDISH D, KOTOL P *et al.* A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:781-789.

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

Cession de patientèle

Dermatologue Périgord, cède cabinet avec secrétaire pour cause de cessation d'activité.

Patientèle tenue 33 ans.

Grosse activité médico-chirurgicale, photothérapie, lasers (épilatoire *lightsheer*, vasculaire IPL quantum).

Tél. 0553 613636

Pub ACNETRAIT

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf dans l'acné ?



→ F. BALLANGER-DESOLNEUX
Dermatologue, BORDEAUX.

L'acné est une pathologie inflammatoire du follicule pilosébacé, très fréquente, et pouvant avoir un retentissement important sur la qualité de vie. Selon les critères de l'OMS, l'acné est une pathologie chronique et doit être prise en charge comme telle. L'acné peut être isolée ou s'inclure dans certains syndromes. Des découvertes récentes ont montré l'importance de l'inflammasome et de certaines cytokines dans la physiopathogénie de l'acné, permettant de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques.

Quoi de neuf en épidémiologie ?

1. Rôle du tabac et des facteurs diététiques

L'institut CSA a conduit en France, en 2012, une étude sur des sujets de 15 à 24 ans. Les caractéristiques des sujets acnéiques étaient comparées aux sujets

non acnéiques. La consommation de chocolat et de confiseries était significative-ment associée à la présence d'acné (*odds ratio* : 2,38). La consommation régulière de cannabis était associée à l'acné (*odds ratio* : 2,88). De manière un peu surprenante, la consommation de plus de 10 cigarettes par jour était protectrice par rapport à l'acné (*odds ratio* : 0,44) [1].

Une étude récente au Paraguay a mis en évidence que l'absence d'acné était associée à des taux significativement plus bas d'obésité, de diabète, d'hyperlipidémie et de maladies cardiovasculaires. Cette découverte suggère l'influence d'un terrain génétique ou d'habitudes nutritionnelles [2].

2. Comorbidités associées à l'acné sévère

Une large étude prospective, portant sur 9 417 enfants âgés de 0 à 17 ans, a étudié la prévalence de l'acné sévère aux États-Unis et les comorbidités associées. La sévérité de l'acné et les comorbidités étaient établies uniquement sur des données d'interrogatoire (des parents) et non d'examen clinique. La prévalence de l'acné sévère était de 1,7 % à 11 ans, et augmentait progressivement jusqu'à 12,1 % à 17 ans. Le risque de développer une acné sévère était plus important chez les jeunes filles 11-13 ans, blanches, avec un niveau socioéconomique élevé. Les adolescents acnéiques présentaient plus fréquemment des pathologies respiratoires (telles que sinusites, amygdalites, asthme et allergies respiratoires) et des pathologies digestives (telles que reflux gastro-œsophagien, douleurs abdominales, nausées et vomissements). Même s'il s'agit de pathologies banales

chez l'enfant, les auteurs soulèvent le rôle éventuel de *P. acnes* dans la survenue de ces infections [3]. Par ailleurs, ces affections génèrent des prescriptions médicamenteuses et notamment d'antibiotiques, qui pourraient être impliquées dans des phénomènes de résistance de *P. acnes* [4].

Enfin, les symptômes dépressifs et surtout les troubles anxieux étaient plus fréquents chez les acnéiques, cela étant probablement la conséquence du caractère chronique de l'acné.

Quoi de neuf en physiopathogénie ?

1. Génétique

Plusieurs études génétiques ont été réalisées cette année. Une large étude cas-témoins sur des patients chinois (1 056 cas et 1 056 témoins) présentant une acné sévère a permis d'individualiser deux nouveaux loci de susceptibilité : 11p11.2 et 1q24.2. Ces loci sont impliqués dans le métabolisme des androgènes, les processus d'inflammation et la formation de cicatrices [5]. Une seconde étude génotypique anglaise comparant 1 893 patients acnéiques et 5 132 contrôles a permis d'identifier 3 autres loci : 11q13.1, 5q11.2 et 1q41, tous les trois impliqués dans la voie de signalisation du TGFβ.

Les auteurs soulèvent l'hypothèse d'une dysrégulation dans les voies de signalisation du TGFβ constituant une susceptibilité au développement de l'acné [6]. Enfin, l'étude pakistanaise de Younis *et al.* sur 380 contrôles et 430 patients acnéiques

ACNÉ

mettait en évidence deux variants alléliques de l'IL6 et de l'IL1 associés à l'acné, soulignant l'influence des cytokines pro-inflammatoires dans l'acné [7].

2. Composition du sébum

L'hyperséborrhée a longtemps été considérée comme le principal facteur étiopathogénique de l'acné. Le sébum est composé d'un mélange de lipides : squalènes, esters de cholestérol, cholestérol libre et triglycérides. Actuellement, il est reconnu que c'est la composition du sébum plus que la quantité de sébum qui est déterminante dans le développement de lésions acnéiques. En effet, l'oxygène et les micro-organismes transforment le sébum natif, lysent les triglycérides et peroxydent le squalène. Ces composants ont des propriétés irritantes et cytotoxiques provoquant une inflammation, une hyperkératose folliculaire réactionnelle et la formation de comédons. Les altérations de la composition du sébum ont donc un rôle primordial dans l'initiation des lésions d'acné [8].

3. Rôle de *P. acnes* et importance de la voie TH17

P. acnes joue un rôle indiscutable dans la pathogénie de l'acné. Son rôle passe par l'activation de l'immunité innée en stimulant les *toll-like* récepteurs des cellules du follicule pileux (kératinocytes et cellules de Langerhans) et en induisant la sécrétion de peptides antimicrobiens par ces cellules et par les sébocytes. Cela conduit donc à une inflammation chronique du follicule pilosébacé.

Li *et al.* ont mis en évidence que *P. acnes* active l'inflammasome (complexe de protéines capables de s'assembler en une structure activatrice de la cascade caspase 1, conduisant ainsi à la production de cytokines pro-inflammatoires impliqué dans l'immunité innée) dans les sébocytes humains *in vivo* et *in vitro*, entraînant la production d'IL1 β qui exacerbe l'inflammation [9].

De plus, cette année, Kistowska *et al.* ont étudié la réponse immunitaire adaptative secondaire à la présence de *P. acnes* dans la peau. Leurs résultats montrent que les cellules T de phénotypes Th1 et Th17 sont fortement retrouvées dans les lésions inflammatoires d'acné. L'IL17, les cytokines effectives Th1 et Th17, les facteurs de transcription et les récepteurs aux chémokines étaient fortement exprimés dans les lésions d'acné. Il apparaît donc que *P. acnes* pourrait déclencher une réponse mixte Th17/Th1 par la stimulation de la sécrétion de l'IL17A et IFN γ par les lymphocytes T CD4+ spécifiques. L'IL17 joue un rôle dans le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles et induit la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, de métalloprotéases et de nombreuses chémokines (fig. 1). Elle aurait donc un rôle clé dans la cascade inflammatoire déclenchée par *P. acnes* [10]. Cela souligne le rôle de *P. acnes* à la fois dans les stades précoces de développement de l'acné et dans les stades plus tardifs. Ces découvertes récentes ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques dans les acnés sévères en ciblant la voie TH17, comme dans le psoriasis.

Concernant le rôle du tabac dans l'acné de l'adulte, Yang *et al.* ont étudié la relation entre les taux de cytokines pro-inflammatoires, notamment d'IL1 α , et la peroxydation des lipides entre 22 patients adultes acnéiques non fumeurs et 21 patients adultes acnéiques fumeurs. Les taux d'IL1 α et de peroxydes lipidiques étaient significativement plus élevés dans les comédons. Le tabac semble donc jouer un rôle dans la physiopathogénie de l'acné chez l'adulte en augmentant le stress oxydatif [11].

Quoi de neuf en clinique ?

1. Acné de la femme adulte

Ces dernières années, l'acné de la femme adulte a été clairement individualisée et constitue une forme clinique différente de l'acné de l'adolescent. Sur le plan physiopathogénique, ces différences sont mal comprises. Comment expliquer l'augmentation des cas d'acnés chez la femme adulte ?

Albuquerque *et al.* incriminent le stress de la vie moderne et plus particulière-

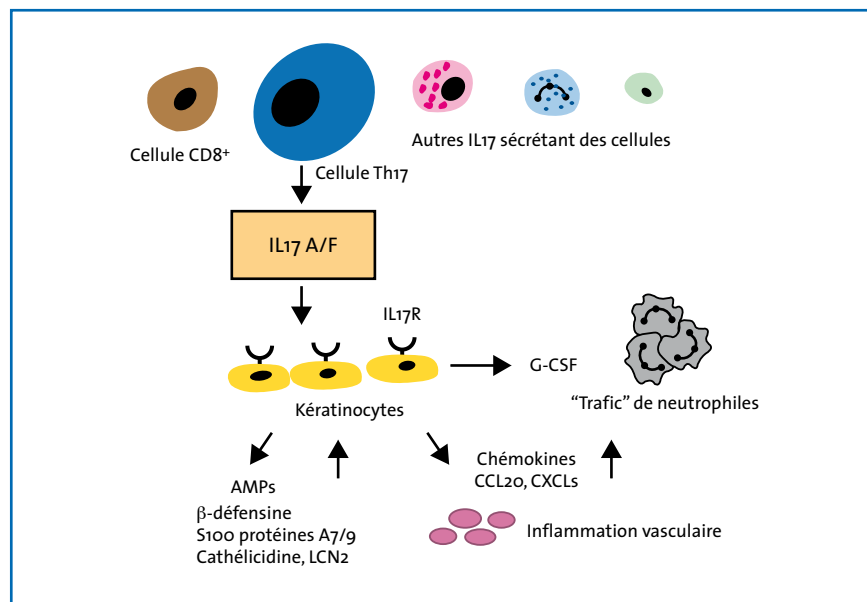


FIG 1: Effets de l'IL17 sur les kératinocytes (d'après Kelhālā HL *et al.*, PLOS ONE 2014;9:8:E105238).

ment le manque de sommeil pouvant avoir des conséquences psychologiques, hormonales et immunologiques [12].

Dréno *et al.* ont réalisé une large étude observationnelle multicentrique incluant 374 patientes âgées de plus de 25 ans et consultant pour de l'acné (âge moyen 32 ans). 25 % des patientes rapportaient un âge de survenue de l'acné supérieur à 20 ans. 10,8 % présentaient des signes d'hyperandrogénie associés. 24,8 % étaient fumeuses. L'acné était significativement plus sévère chez les fumeuses que chez les non fumeuses. De manière surprenante, dans 90 % des cas, la distribution de l'acné était identique à celle des adolescents. Dans 11 % des cas, l'acné était localisée uniquement au niveau mandibulaire. Ce groupe signalait un stress quotidien et avait un travail stressant. Cependant, cette étude incluait des patientes déjà sous traitement et ne correspondait pas à une première visite de prise en charge [13].

Parallèlement, Tanghetti *et al.* ont mené une étude sur 208 patientes pour évaluer le retentissement psychologique et social de l'acné de la femme adulte. Il s'agissait d'une étude de prévalence, par Internet, sur un échantillon de femmes de 25 à 45 ans, représentatif de la population américaine, ayant au moins 25 lésions visibles d'acné. 51,4 % étaient d'origine caucasienne, 24,5 % d'origine africaine, 11,1 % d'origine hispanique, 7,7 % asiatique. L'âge moyen de survenue de l'acné était de $15,9 \pm 6$ ans et 1/4 avait une acné survenue à l'âge adulte. Cliniquement, les lésions d'acné prédominaient sur les joues (79,8 %), le menton (77,9 %) et le front (77,4 %). 90 % présentaient des rougeurs persistantes, 63 % des exco-riations et 62 % des hyperpigmentations post-inflammatoires. Selon les patientes, les facteurs aggravants l'acné étaient : le cycle (60,6 %), le stress (55,3 %), la transpiration (40,9 %), l'usage de cosmétiques (39,9 %), le temps (33,2 %). Le retentissement sur la qualité de vie et sur la confiance en soi était évalué par un

questionnaire de 19 items (Acne-QoL). 75 % des patientes reconnaissaient être embarrassées ou frustrées par leur acné. L'acné était significativement associée à des symptômes de dépression et d'anxiété, et avait une influence sur les capacités de concentration (43,4 %) [14]. Au travers de ces deux études, la vision de l'acné de la femme adulte composée de nodules et éléments inflammatoires des zones mandibulaires ne semble donc pas être la majorité des acnés de la femme adulte. En revanche, l'influence du stress et le retentissement sur la qualité de vie sont indiscutables [13].

2. Caractéristiques de l'acné sur peau noire

Poli *et al.* ont comparé les caractéristiques cliniques des acnés de la femme adulte (> 25 ans) en France (hôpital de Créteil : 50 patientes) et en Afrique subsaharienne (hôpitaux de Dakar : 32 patientes et Bamako : 44 patientes). Les résultats montrent que l'acné était plus sévère en Afrique qu'en France, probablement en raison d'un moindre accès aux soins. Les pigmentations post-inflammatoires, l'atteinte des joues et du front étaient plus fréquentes sur phototype foncé (**fig. 2**). L'atteinte du menton



FIG. 2 : Acné sur peau pigmentée.

était plus fréquente sur phototype clair. L'hyperpilosité losangique abdominale était significativement plus fréquente chez les femmes africaines sans autre signe d'hyperandrogénie. Cette pilosité n'est donc pas, sur peau foncée, un marqueur d'anomalie hormonale [15]. Ces différences cliniques étaient également observées dans l'étude de Callender *et al.* sur 208 patientes (âge moyen 35 ± 6 ans) composé de 51,4 % de patientes caucasiennes et 48,6 % de non caucasiennes (africaines, hispaniques, asiatiques ou autres). Par ailleurs, l'âge de survenue de l'acné et l'âge de prise en charge étaient plus précoces chez les patientes caucasiennes [16].

Les habitudes cosmétiques des femmes africaines peuvent favoriser la survenue d'acné sur peau noire : la "pommade acné" du front est favorisée par l'application de corps gras sur les cheveux. L'utilisation de produits dépigmentants, tels que le clobétasol, peut favoriser la survenue d'acné inflammatoire des joues. L'utilisation de produits tels que le beurre de cacao pour réduire les hyperpigmentations peut également exacerber l'acné. Enfin, la prévalence de cicatrices hypertrophiques ou chéloïdes est plus importante sur peau noire, notamment au niveau du tronc [17].

3. Acné blaschko-linéaire

Kirtsy *et al.* rapportent le cas d'un jeune garçon de 12 ans, présentant un syndrome d'Apert (cranosynostose en rapport avec une mutation du gène FGFR2, le plus souvent au niveau de l'exon 5 ou 7), ayant développé précocement, à l'âge de 8 ans, une acné sévère localisée sur les plaques hypopigmentées blaschko-linéaires du tronc, des bras et de la face. Un traitement par isotrétinoïne pendant 6 mois permettait la rémission. L'étude d'une biopsie cutanée en zone acnéique mettait en évidence une mutation de l'exon 4 du gène FGFR2 à l'état hétérozygote uniquement dans les kératinocytes autour de l'infundibulum : cela

ACNÉ

était compatible avec un mosaïcisme postzygotique. La présence de mutation du gène FGFR2 dans les kératinocytes apparaît donc suffisante pour induire une kyperkératinisation folliculaire et des phénomènes inflammatoires conduisant à une acné sévère [18].

4. Acné localisée déclenchée par une radiothérapie

Sibaud et Hubiche rapportent 2 cas d'acné localisée, survenant sur site de radiothérapie: le 1^{er} patient âgé de 49 ans, présentait des papules inflammatoires du cou sur la zone de radiothérapie pour un carcinome spinocellulaire et le 2^e patient âgé de 58 ans développait de nombreux comédons ouverts et microkystes sur le nez, 3 semaines après le début de la radiothérapie pour un mélanome muqueux de la cavité nasale. Les lésions restaient strictement localisées au site de la radiothérapie et régressaient à l'arrêt de la radiothérapie grâce à un traitement local et à des extractions de comédons. Le mécanisme de survenue n'est pas connu. L'existence d'antécédent personnel d'acné ne constitue pas un facteur prédisposant. La radiothérapie pourrait influencer la quantité et la composition du sébum produit et augmenterait l'expression du TGFβ [19].

Quoi de neuf en thérapeutique ?

En 2015, l'acné n'est plus considérée comme une maladie infectieuse mais comme une maladie auto-inflammatoire.

1. Le problème actuel des résistances bactériennes

Que ce soit par les dermatologues, les pédiatres ou les médecins généralistes, les antibiotiques locaux restent les traitements les plus prescrits dans l'acné ces dernières années: 30 % des patients en reçoivent et, dans la moitié des cas, il s'agit du seul traitement antiacnéique

administré. Pourtant, les recommandations dans la prise en charge de l'acné précisent que:

>>> Les antibiotiques locaux ne doivent pas être prescrits seul mais en association avec du peroxyde de benzoyle (PBO) ou des rétinoïdes locaux afin de limiter les résistances bactériennes et d'augmenter le spectre d'action. Trois traitements combinés existent:

- érythromycine 4 % + trétinoïne 0,025 % : Erylik, laboratoire Bailleul;
- PBO 2,5 % + adapalène 0,1 % : Epiduo, laboratoire Galderma;
- Clindamycine 1,2 % + trétinoïne 0,025 % : Zanea, laboratoire Meda.

>>> Les antibiotiques systémiques ne doivent pas être utilisés plus de 12 semaines, et doivent être associés obligatoirement à du PBO ou des rétinoïdes locaux. Une étude rétrospective s'intéressait à la durée de prescription des antibiotiques dans l'acné: Cette durée a diminué par rapport aux études antérieures: dans 93 % des cas, elle était inférieure à 9 mois. La durée moyenne était de 4 mois mais, dans 57,8 % des cas, elle n'était pas associée à un traitement topique [20].

>>> Les antibiotiques locaux ne doivent pas être associés à des antibiotiques systémiques. Comme le rappelle Thiboutot *et al.*, l'acné n'est pas une infection: *P. acnes* est une bactérie commensale présente chez la plupart des individus post-pubères. La destruction de *P. acnes* peut permettre une amélioration mais pas nécessairement une guérison de l'acné. Le mécanisme d'action des antibiotiques dans l'acné reste mal connu, mais ils agissent probablement plus en inhibant l'inflammation que par destruction de *P. acnes* [21]. Actuellement, on s'intéresse plutôt à l'utilisation de plus petites doses de cyclines pour leur bénéfice anti-inflammatoire sans pression de sélection sur les bactéries.

À ce titre, Ozuguz *et al.* se sont intéressés à l'évolution de la flore nasopharyngée

chez des patients acnéiques traités par cyclines et isotrétinoïne. Quatre groupes étaient constitués: 15 patients acnéiques non traités, 20 patients acnéiques traités par cyclines, 20 patients acnéiques traités par isotrétinoïne et 20 patients non acnéiques. Après 3 mois de traitement, les acnéiques non traités et ceux traités par isotrétinoïne avaient une flore normale. Sur les 20 patients traités par cyclines, 7 avaient une flore inhibée, et chez 5 patients, des staphylocoques dorés étaient isolés. Ces traitements prolongés exposent donc au risque de déséquilibre de la flore nasale et au portage staphylococcique sans forcément de traduction clinique [22].

En 2015, la résistance bactériologique de *P. acnes* est une réalité épidémiologique mondiale, qui concerne essentiellement les macrolides. Dans certains pays, 50 % des souches de *P. acnes* sont résistants. La probabilité de résistance de *P. acnes* augmente avec l'âge du patient, la durée de l'acné et la durée des traitements antibiotiques topiques et systémiques [21]. Ces résistances font courir deux risques majeurs: la modification du microbiome cutané par pression de sélection et le développement d'infections profondes à *P. acnes* résistant. En effet, *P. acnes* est un pathogène émergent. Autrefois considéré comme une souillure, on considère actuellement qu'il est le responsable probable d'un certain nombre d'infections, telles que des prostatites chroniques ou des infections sur prothèses ostéo-articulaires, vertébrales, cardiaques ou oculaires. Le diagnostic d'infection à *P. acnes* n'est pas facile et nécessite une analyse bactériologique minutieuse. Le typage de *P. acnes* repose sur l'analyse de la séquence de deux gènes: *RecA* (recombinase A) et *tly* (hémolysine/cytotoxine) [23].

Toutes ces observations doivent nous faire prendre conscience de la nécessité d'utiliser les antibiotiques dans l'acné de manière judicieuse et selon le respect des recommandations.

2. Nouveautés dans les traitements locaux

Une nouvelle association vient d'être mise sur le marché pour le traitement topique de l'acné : clindamycine 1,2 % + trétinoïne 0,025 % : Zanea, laboratoire Meda. Les résultats de trois études randomisées, en double aveugle, ont été regroupés. Au total, 4 550 patients ont été randomisés entre l'association clindamycine + trétinoïne, trétinoïne seule, clindamycine seule ou placebo pendant 12 semaines. Le pourcentage de réduction du nombre total de lésions, du nombre de lésions inflammatoires, rétentionnelles était significativement plus élevé avec l'association par rapport au produit seul ($p < 0,01$). Cela était également observé dans le sous-groupe des patients adolescents et dans le sous-groupe des patients présentant une acné modérée [24]. Ce traitement peut donc être proposé chez les sujets de plus de 12 ans présentant une acné mixte, mais en tenant compte des recommandations actuelles concernant l'utilisation des antibiotiques dans l'acné. Selon les recommandations de bonnes pratiques de l'ANSM, l'association d'un antibiotique local et d'un rétinoïde local peut être proposée en cas d'acné inflammatoire avec intolérance au PBO.

Jacobs *et al.* ont étudié la rapidité d'action des traitements topiques anti-acnéiques. Via Medline, les études cliniques visant à comparer l'efficacité de traitements topiques dans l'acné papulo-pustuleuse minime à modérée ont été prises en compte. Sur 283 essais, seulement 23 études ont été retenues. L'objectif principal était le délai d'obtention d'une réduction de 25 % du nombre initial de lésions inflammatoires. Les dosages élevés de PBO ne semblent pas plus rapidement efficaces. Le PBO semble agir plus rapidement que la trétinoïne. L'adapalène semble agir plus rapidement que l'isotrétinoïne topique, mais la comparaison adapalène et trétinoïne donnait des résultats discordants.

L'association clindamycine/PBO semble plus rapidement efficace que l'adapalène seule. Les associations adapalène/PBO et clindamycine/PBO ont des temps d'efficacité comparable. Ce paramètre de délai de début d'action d'un traitement est très intéressant à connaître car la rapidité d'action permet d'optimiser l'adhérence du patient au traitement [25].

3. Nouveautés concernant l'isotrétinoïne

L'isotrétinoïne a révolutionné la prise en charge de l'acné sévère (fig. 3). Ses mécanismes d'action sont multiples : action sébosuppressive par diminution de la taille et de l'activité des glandes sébacées, action comédolytique, anti-inflammatoire et immunologique par réduction de l'expression de TLR2 et réduction de la prolifération de *P. acnes*. La rémission à long terme serait liée à la diminution prolongée de l'expression de TLR2 à la surface des monocytes sanguins. Cela souligne son action systémique et non limitée à la peau.

Actuellement, l'isotrétinoïne est préconisée dans les acnés nodulokystiques inflammatoires, dans les acnés à évolution cicatricielle et dans les acnés inflammatoires récidivantes, même si elles ne

sont pas nodulokystiques. Il est souvent proposé plus rapidement qu'il y a des années où il était considéré comme le traitement de dernière intention [26]. Depuis janvier 2015, l'ANSM a restreint les prescriptions initiales d'isotrétinoïne aux seuls dermatologues, mettant en avant le risque tératogène. Les médecins généralistes ne pourront plus initier une prescription, mais pourront effectuer le suivi des patients. Par ailleurs, les documents réglementaires mis à la disposition des dermatologues sont complétés par un courrier de liaison avec les médecins généralistes et une échelle de dépression ADRS (*Adolescent depression rating scale*) afin de pouvoir dépister au plus vite les premiers symptômes.

De manière intéressante, Tan *et al.* ont comparé l'efficacité de l'isotrétinoïne (0,5 à 1 mg/kg) à celle de la doxycycline 200 mg/j + l'association adapalène + PBO (A/PBO) sur 20 semaines dans l'acné sévère nodulokystique. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée portant sur 266 patients (133 dans le groupe isotrétinoïne et 133 dans le groupe doxy + A/PBO). L'isotrétinoïne était significativement supérieure à 20 semaines de traitement concernant la réduction du nombre total de lésions, du nombre de lésions inflammatoires et du nombre de nodules. Cependant, l'association doxy + A/PBO réduisait significativement plus rapidement le nombre de lésions inflammatoires, dès la 2^e semaine. Les auteurs concluent que, en intention de traiter, l'association doxy + A/PBO est non inférieure à l'isotrétinoïne (63,9 % vs 54,9 % de succès respectivement). Cette combinaison est donc une alternative à l'isotrétinoïne lors de contre-indication, ou chez les patients intolérants ou ne souhaitant pas l'isotrétinoïne. Cependant, l'utilisation de doxycycline à la posologie de 200 mg/j, comme dans cette étude, n'est pas la pratique courante [27].

L'acné est une pathologie chronique qui peut toucher les adultes. Il s'agit le plus



FIG. 3 : Acné sévère : indication à isotrétinoïne.

ACNÉ

souvent d'acnés minimes mais qui ont un retentissement psychologique important. Rademaker *et al.* ont recherché l'efficacité de petites doses d'isotrétinoïne : 5 mg/j, sur ces formes d'acné. Il s'agissait d'une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle portant sur 58 patients (25-55 ans) ayant trois lésions acnéiques ou plus par mois sur le visage pendant les 3 derniers mois. Aucun patient n'excédait le grade 2. Les patients étaient randomisés en deux groupes : isotrétinoïne pendant 32 semaines ou placebo pendant 16 semaines et isotrétinoïne pendant 16 semaines. Puis, les deux groupes étaient suivis pendant 10 semaines sans traitement afin de déterminer le taux et la vitesse de récurrence. Il y avait une différence très significative entre les deux groupes concernant le nombre total de lésion, le DLQI et le bien-être de patients traités par isotrétinoïne, dès la semaine 4. Les effets secondaires étaient minimes. L'efficacité de l'isotrétinoïne apparaît beaucoup plus rapide que celle observée chez les adolescents où l'isotrétinoïne était utilisé à 0,5 mg/kg. Cela peut être lié à la faible sévérité de l'acné chez les patients de cette étude, mais soulève la possibilité d'un mécanisme d'action différent de l'isotrétinoïne lorsqu'il est utilisé à très faible dose. La durée nécessaire de traitement à petites doses n'est pas connue : 1 an, 2 ans ? Dans tous les cas, le risque tératogène existe même à petites doses [28].

Cette année, de nouveaux effets secondaires imputables à l'isotrétinoïne ont été rapportés :

- un cas de purpura annulaire de Majocchi chez une jeune femme trentenaire. L'apparition était notée 2 mois après l'introduction de l'isotrétinoïne pour une acné nodulokystique réfractaire. Les lésions régressaient rapidement après l'arrêt de l'isotrétinoïne. La chronologie et l'aspect des lésions étaient très en faveur d'un effet secondaire de l'isotrétinoïne [29] ;
- un cas de syndrome de Sweet chez une jeune fille de 19 ans sans antécédent de

pathologie inflammatoire du tube digestif et sans pathologie rhumatologique. Quelques mois après l'instauration de l'isotrétinoïne pour une acné sévère du visage, la patiente décrivait l'apparition d'une asthénie, de douleurs articulaires et d'une perte de poids de 5 kg puis l'apparition de lésions en plaques érythémateuses, œdémateuses et douloureuses sur la jambe droite et sur la zone sus-pubienne. Le bilan biologie objectivait une hyperleucocytose à PNN. Les bilans bactériologique, mycobactériologique et immunologique étaient négatifs. La biopsie cutanée était compatible avec un syndrome de Sweet sans image de vascularite. L'isotrétinoïne a été arrêté, et il était débuté de la prednisolone 60 mg/j pendant 15 jours puis avec une décroissance. La résolution complète était observée en 4 semaines [30].

Les acnés *fulminans* sont toujours difficiles à prendre en charge. Giavedoni *et al.* rapportent cette année un cas traité avec succès par association ciclosporine et isotrétinoïne. Il s'agissait d'un jeune homme de 15 ans, présentant une acné *conglobata*. Le traitement instauré était isotrétinoïne 20 mg/j + prednisolone 15 mg/j, puis les doses d'isotrétinoïne étaient augmentées à 30 mg. Là, apparaissaient une hyperthermie à 39 °C avec des papulopustules ulcérées du visage et dos. L'association ciclosporine 5 mg/kg/j et isotrétinoïne 30 mg/j permettait une amélioration rapide. La ciclosporine était arrêtée au bout de 4 mois et l'isotrétinoïne était poursuivi jusqu'à la dose complète [31].

4. Nouveautés dans le traitement hormonal dans l'acné

Le traitement hormonal est indiqué en deuxième intention, dans les cas de non-réponse aux thérapeutiques standard. Il n'est pas indiqué en monothérapie mais plutôt en association avec d'autres thérapeutiques antiacnéiques, en particulier les traitements topiques tels que le PBO, les rétinoïdes ou l'acide azélaïque ou avec les antibiotiques systémiques [32].

La prise en charge des acnés cycliques de la femme est souvent difficile. Lessner *et al.* ont réalisé une étude rétrospective sur 41 femmes (âgées de 19 à 57 ans) présentant une acné modérée à sévère avec évolution cyclique et traitée par spironolactone de 50 à 200 mg par jour associée à un rétinoïde topique 0,025 % ou adapalène 0,1 %. Le traitement par spironolactone était initié à 50 mg/j. S'il n'y avait pas d'amélioration après 3 mois, la dose était augmentée de 25 mg tous les 3 mois. La réponse au traitement était évaluée de 0 à 4 (pas de réponse et amélioration complète). Chez une patiente, le traitement n'a pas eu d'effet. Chez 12,2 % des patients, la réponse était jugée minime. Chez 63,4 % des femmes, la réponse au traitement était considérée comme excellente [33].

5. Nouveautés dans le traitement des cicatrices

La correction des cicatrices d'acné nécessite le plus souvent l'association de plusieurs traitements et, malgré cela, les résultats sont parfois incomplets. La prise en charge des cicatrices atrophiques d'acné est particulièrement complexe (fig. 4). Les injections percutanées de collagène et d'acide hyaluronique peuvent être envisagées. Cette année, une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, a permis de tester l'utilisation de microsphères de polyméthacrylate de méthyl dans cette indication. 147 sujets étaient traités et recevaient deux séries d'injec-



FIG. 4 : Cicatrices atrophiques d'acné.

tions puis étaient suivis pendant 6 mois. L'efficacité était évaluée pour chaque cicatrice atrophique selon une échelle validée. L'amélioration chez les sujets traités était significative (64 % contre 33 % chez les sujets contrôles) [34].

Parallèlement, l'utilisation de la radiofréquence fractionnée associée au *microneedling* (microponction) permet de délivrer l'énergie dans le derme profond et conduit à un remodelage cutané avec néocollagénèse et néo-élastogénèse. Cette technique est utilisée dans les cicatrices atrophiques d'acné. L'équipe japonaise de Kim *et al.* a testé cette technique chez 25 patients présentant une acné modérée à sévère. Le traitement était réalisé trois fois à un mois d'intervalle. Le comptage du nombre de lésions, de l'excrétion de sébum et la satisfaction des patients étaient évalués 4, 8 et 12 semaines après la première et la dernière séance. Les résultats montraient une amélioration significative de la sécrétion de sébum, du nombre de lésions inflammatoires et de la satisfaction des patients. Des effets secondaires transitoires étaient notés, tels que saignement, douleur ou érythème [35]

Quoi de neuf concernant la qualité de vie des patients acnéiques ?

L'étude de Zauli *et al.* sur 100 sujets acnéiques (50 masculins et 50 féminins) recherchait l'existence d'une relation entre qualité de vie, sévérité de l'acné, durée de l'acné (supérieur ou non à 2 ans) et sexe. Le score APSEA (*Assessment of the psychological and social effects of acne*) était utilisé. Avant traitement, la sévérité de l'acné était comparable entre les hommes et les femmes, alors que le score APSEA était significativement plus élevé chez les femmes, soulignant l'importance de l'impact psychologique de l'acné chez les jeunes femmes. Il n'y avait pas de corrélation linéaire entre sévérité de l'acné

et qualité de vie. En effet, de nombreux facteurs semblaient interférer, en particulier des problèmes scolaires ou professionnels et la présence de cicatrices. La durée de l'acné n'influait pas significativement la qualité de vie. Cependant, la durée de l'acné était significativement plus longue chez les femmes, cela pouvant être expliqué par l'âge d'apparition plus précoce de la puberté chez les filles. Cette étude montre bien l'importance de prendre en compte la perception que les patients ont de leur acné, et pas seulement des paramètres cliniques, pour étudier le retentissement sur la qualité de vie [36].

L'étude de Misery *et al.* sur une large population de sujets de 15 à 24 ans (2 266 sujets dont 1 375 acnéiques et 891 sans acné constituant le groupe contrôle) souligne l'importance du retentissement de l'acné sur la vie des sujets. 18 % des sujets acnéiques se déclaraient stressés tous les jours, 37,5 % avait une moindre activité sexuelle. La fatigue au réveil apparaissait étroitement liée à la présence d'acné (65,4 % *versus* 58,4 %) [37].

Nouvelles perspectives dans les traitements anti-acnéiques

Le rôle du microbiome dans les pathologies cutanées inflammatoires est de mieux en mieux connu. Ryu *et al.* ont décrit un nouvel agent capable de réduire sélectivement la colonisation cutanée par *P. acnes*. Ils sont partis d'un peptide antimicrobien HPA3NT3, dérivé d'*Helicobacter pylori*, et ont créé un variant cationique hélicoïdal ayant une activité anti-inflammatoire et antibactérienne. L'utilisation *in vitro* de HPA3NT3 a montré un effet bactéricide sur *P. acnes*, diminue l'expression d'IL8 induite par *P. acnes* et inhibe l'activation de TLR2 par *P. acnes* [38]. Cependant, le conditionnement du peptide et le moyen de pénétration cutanée du produit reste

encore à étudier. Cela oriente en tout cas vers de nouvelles approches thérapeutiques dans l'acné.

Conclusion

L'acné est une pathologie complexe qui peut laisser des cicatrices physiques et psychologiques. Une meilleure connaissance récente des mécanismes physiopathologiques permet de considérer l'acné comme une pathologie chronique, inflammatoire dès le stade infraclinique. Le retentissement psychologique peut être important, et il est indispensable de dépister ces difficultés inhérentes à l'acné au cours du suivi des patients.

Bibliographie

1. WOLKENSTEIN P, MISERY L, AMICI JM *et al.* Smoking et dietary factors associated with moderate-to-severe acne in French adolescents and young adults: results of a survey using a representative sample. *Dermatology*, 2015;230:34-39.
2. ZOUBOULIS CC. Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol*, 2014;32:389-396.
3. SILVERBERG JL, SILVERBERG NB. Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: a US population-based study. *Br J Dermatol*, 2014;170:1136-1142.
4. BETTOLI V, ZAULI S. The epidemiology and comorbidities of severe acne in children aged 0-17 years. *Br J Dermatol*, 2014;170:1013-1014.
5. HE L, WU WJ, YANG JK *et al.* Two new susceptibility loci 1q24.2 et 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nat Commun*, 2014;5:2870.
6. NAVARINI AA, SIMPSON MA, WEALE M *et al.* Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe acne vulgaris. *Nat Commun*, 2014;13:5:4020.
7. YOUNIS S, JAVED Q. The interleukin-6 and interleukin-1A gene promoter polymorphism is associated with the pathogenesis of acne vulgarism. *Arch Dermatol Res*, 2014;Nov 29.
8. ZOUBOULIS CC, JOURDAN E, PICARDO M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:527-532.
9. LI ZJ, CHOI DK, SOHN KC *et al.* Propionibacterium acnes activates the NLRP3

ACNÉ

- inflammasome in human sebocytes. *J Invest Dermatol*, 2014;134:2747-2756.
10. KISTOWSKA M, MEIER B, PROUST T *et al*. Propionibacterium acnes promotes Th17 et Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol*, 2015;135:110-118.
 11. YANG YS, LIM HK, HONG KK *et al*. Cigarette smoke-induced interleukin-1 α may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann Dermatol*, 2014;26:11-16.
 12. ALBUQUERQUE RG, ROCHA MA, BAGATIN E *et al*. Could adult female acne be associated with modern life? *Arch Dermatol Res*, 2014;306:683-688.
 13. DRÉNO B, THIBOUTOT D, LAYTON AM *et al*. Large-scale internationale study enhances understanding of an emerging acne population : adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;Oct 8.
 14. TANGHETTI AE, KAWATA AK, DANIELS SR *et al*. Understanding the burden of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2014;7:22-30.
 15. POLI F, FAYE O, LY F *et al*. Acne in adult female patients: a comparative study in France and sub-Saharan Africa. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141:336-345.
 16. CALLENDER VD, ALEXIS AF, DANIELS SR *et al*. Racial differences in clinical characteristics, perceptions and behaviors, and psychosocial impact of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2014;7:19-31.
 17. ALEXIS AF. Acne vulgaris in skin color: understanding nuances and optimizing treatment outcomes. *J Drugs Dermatol*, 2014; 13:61-65.
 18. KIRITSIS D, LORENTE AI, BERNABEU WITTEL J *et al*. Blaschko-linear acne on preexistent hypomelanosis reflecting a mosaic FGFR2 mutation. *Br J Dermatol*, 2014;Oct 28.
 19. HUBICHE T, SIBAUD V. Localized acne induced by radiation therapy. *Dermatol Online J*, 2014;12:20.
 20. LEE YH, LIU G, THIBOUTOT DM. A retrospective analysis of the duration of oral antibiotic therapy for the treatment of acne among adolescents: investigating practices gaps and potentiel cost-saving. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:70-76.
 21. THIBOUTOT D, DRÉNO B, GOLLNICK H *et al*. A call to limit antibiotic use in acne. *J Drugs Dermatol*, 2013;12: 1331-1332.
 22. OZUGUZ P, CALLIOGLU EE, TULACI KG *et al*. Evaluation of nasal and oropharyngeal flora in patients with acne vulgaris according to treatment option. *Int J Dermatol*, 2014; 53:1404-1408.
 23. AUBIN GG, PORTILLO ME, TRAMPUZ A *et al*. Propionibacterium acnes, an emerging pathogen: from acne to implant-infections, from phylotype to resistance. *Med Mal Infect*, 2014;44:241-250.
 24. DRÉNO B, BETTOLI V, OCHSENDORF F. Efficacy and safety of clindamycin phosphate 1,2%/ tretinoin 0,025% formulation for the treatment of acne vulgaris: pooled analysis of data from three randomised, double-blind, parallel-group, phase III studies. *Eur J Dermatol*, 2014;24:201-209.
 25. JACOBS A, STARKE G, ROSUMECK S *et al*. Systemic review on rapidity of onset of action of topical treatments in the therapy of mild-to-moderate acne vulgaris. *Br J Dermatol*, 2014;170:557-564.
 26. LEYDEN JJ, DEL ROSSO JQ, BAUM EW. The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2014;7:4-S21.
 27. TAN J, HUMPHREY S, VENDER R *et al*. A treatment of severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol*, 2014;171:1508-1516.
 28. RADEMAKER M, WISHART JM, BIRCHALL NM. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris-a placebo-controlled, randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:747-754.
 29. KAPLAN R, MEEHAN SA, LEGER M. A case of isotretinoin-induced purpura annularis telangiectodes of majocchi and review of substance-induced pigmented purpuric dermatosis. *JAMA Dermatol*, 2014;150:182-184.
 30. MOGHIMI J, PAHLEVAN D, AZIZZADEH M *et al*. Isotretinoin-associated sweet's syndrome: a case report. *Daru*, 2014;22:69.
 31. GIAVEDONI P, MASCARO-GALY JM, AGUILERA P *et al*. Acne fulminans successfully treated with cyclosporine and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:38-39.
 32. BETTOLI V, ZAULI S, VIRGILI A. Is hormonal treatment still an option in acne today? *Br J Dermatol*, 2015;Jan 27.
 33. LESSNER E, FISHER S, KOBRAEI K *et al*. Spironolactone and topical retinoids in adult female cyclical acne. *J Drugs Dermatol*, 2014;13:126-129.
 34. KARNIK J, BAUMANN L, BRUCE S *et al*. A double-blind, randomized, multicenter, controlled trial of suspended polymethylmethacrylate microspheres for the correction of atrophic facial acne scars. *J Am Acad dermatol*, 2014;71:77-83.
 35. KIM ST, LEE KH, SIM HJ *et al*. Treatment of acne vulgaris with fractional radiofrequency microneedling. *J Dermatol*, 2014;41:586-591.
 36. ZAULI S, CARACCIOLLO S, BORCHI A *et al*. Which factors influence quality of life in acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:46-50.
 37. MISERY L, WOLKENSTEIN P, AMICI JM *et al*. Consequences of acne on stress, fatigue, sleep disorders and sexual activity: a population based study. *Acta Derm Venereol*, 2014;Nov 4.
 38. RYU S, PARK Y, KIM B *et al*. Inhibitory and anti-inflammatory effects of the Helicobacter pylori-derived antimicrobial peptide HPA3NT3 against Propionibacterium acnes in the skin. *Br J Dermatol*, 2014;171:1358-1367.

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

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf dans le cuir chevelu ?



→ P. REYGAGNE

Centre de santé Sabouraud, PARIS.

L'année 2014 a vu arriver l'AMM du minoxidil à 5 % en mousse chez la femme aux États-Unis. En France, cette nouvelle formule en mousse rend surtout service aux patients ayant une allergie au propylène glycol. Les génériques dermatologiques du finastéride à 1 mg ont fait baisser les prix, et permettent de prescrire cette molécule à un plus grand nombre de patients. Nous attendons toujours les antagonistes de PGD2 dans le traitement de l'alopecie androgénétique (AAG). Le latanoprost est disponible, mais son prix actuel ne permet pas de l'utiliser à des concentrations suffisantes pour le cuir chevelu.

Enfin, beaucoup de nouvelles du côté de la pelade. La génétique progresse. Une étude nationale en double aveugle *versus* placebo est en cours pour évaluer scientifiquement l'efficacité du méthotrexate dans les pelades sévères, avec

ou sans prednisone associée. Mais un traitement en chasse un autre, et déjà les espoirs de l'interleukine 2 à faibles doses et les espoirs des JAK inhibiteurs se profilent.

Enfin, comme tous les ans, des nouveautés en dermoscopie, peu de progrès dans les alopecies cicatricielles ; quelques données sur la flore des follicules pileux et de nouveaux articles de grandes séries de cas sur l'alopecie frontale fibrosante qui, malheureusement, ne nous apportent pas de données thérapeutiques bien validées.

Cycle pileaire

La voie Wnt/bêta-caténine est connue pour stimuler la pousse des cheveux et induire la phase anagène. Les androgènes agissent sur cette voie en l'inhibant via la synthèse de facteurs inhibiteurs. Les macrophages jouent un rôle dans la régulation du cycle pileaire. Sur un modèle murin, la réduction par apoptose du nombre de macrophages dans le mésenchyme périfolliculaire active la voie Wnt et induit le passage d'une phase télogène à une phase anagène [1]. Une revue de la littérature s'est intéressée à l'utilisation des analogues des prostaglandines F2α (PGF2α) dans leurs possibles nouvelles indications capillaires et cutanées, et les futures indications les plus prometteuses sont les alopecies androgéniques, les alopecies induites par la chimiothérapie et peut-être la pelade [2].

Une étude pilote contrôlée est en faveur d'une action positive d'un traitement par acide valproïque topique qui active

la voie Wnt/bêta-caténine et augmente le compte des cheveux [3]. L'efficacité expérimentale antipeladique de l'apremilast – un inhibiteur de PGDE4 qui inhibe les pelades induites sur peau humaine transplantée sur souris SCID/Beige – irait également dans ce même sens [4]. Les inhibiteurs de PGD2, synthétase de PGD2 ou de GPR44, seront peut-être de nouveaux traitements de l'AAG masculine (AAGM) [5]. Pour l'instant, une phase II évaluant sur 6 mois l'efficacité et la tolérance du bimatoprost chez 246 hommes est terminée aux États-Unis depuis fin janvier 2015, et devrait être publiée rapidement (NCT01904721). Une étude pilote chez la femme testant différentes formulations est décevante, mettant en évidence une moins bonne efficacité que le minoxidil à 2 % (NCT01325350).

Une étude utilisant le vidéophototrichogramme avec le logiciel international d'origine allemande TrichoScan confirme que l'augmentation du taux de cheveux télogènes est maximale après l'accouchement au 4^e mois du *post-partum*, sauf chez les femmes qui allaitent, ce qui confirme ce que nous savons déjà : l'allaitement retarde l'effluvium télogène du *post-partum* [6].

La *down-regulation* de l'*Insuline-like growth factor-1* (IGF-1) peut être un des mécanismes contribuant à l'AAG chez l'homme. L'IGF-1 est régulée par les androgènes. Les fibroblastes des papilles folliculaires de patients ayant une AAG sécrètent moins d'IGF-1, d'IGFBP-2 et de IGFBP-4 que leurs homologues de régions non alopeciques [7].

CUIR CHEVELU

Alopécie androgénétique : histologie

La dégénérescence adipeuse du muscle pilo-arrecteur est-elle un nouveau signe histologique d'AAG ? Une nouvelle étude histologique a comparé, grâce à des coupes histologiques horizontales sur biopsies du vertex, deux groupes de patients développant une AAG ou un effluvium télogène, comparés à des biopsies de sujets normaux. La miniaturisation des follicules observée dans l'AAG est déjà connue ; en revanche, la régression du muscle pilo-arrecteur, corrélée à la miniaturisation et, par là même, à la sévérité de l'AAG est un fait nouveau qui pourrait aider à différencier histologiquement AAG et ETC [8].

Dutastéride : du nouveau

Le dutastéride est un inhibiteur des 5-alpha réductases de type I et II approuvé pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate. Le dutastéride est cent fois plus puissant que le finastéride sur la 5-alpha réductase de type 1 et, à la dose de 0,5 mg par jour, il réduit le taux de DHT circulante de 90 % vs 65 % pour le finastéride. Plusieurs études ont prouvé son efficacité à des doses de 0,5 mg à 2,5 mg par jour vs placebo et vs finastéride dans le traitement de l'AAGM. Par ailleurs, bien que le dutastéride n'ait pas d'autorisation dans l'AAGM, il est parfois prescrit hors AMM.

Une nouvelle étude contrôlée vs finastéride confirme l'efficacité et la relative bonne tolérance du dutastéride à la dose de 0,5 mg par jour comme traitement de l'AAGM [9]. 917 hommes âgés de 20 à 50 ans ont été traités pendant 24 semaines par dutastéride à 0,02, 0,1 ou 0,5 mg/j ou par finastéride 1 mg/j, ou par placebo. Les résultats quantitatifs (compte des cheveux sur une zone rasée de 2,54 cm de diamètre) et qualitatifs (photographies globales) sont significa-

tivement meilleurs avec le dutastéride qui augmente la densité et l'épaisseur des cheveux, comparés au finastéride et bien sûr au placebo, avec une tolérance équivalente à celle du finastéride.

Une méta-analyse récente est en faveur d'un bon rapport bénéfice/risque du finastéride (**fig. 1 et 2**) et du dutastéride au cours des AAGM, et cet article plaide pour l'agrément officiel du dutastéride à la dose de 0,5 mg par jour dans l'indication AAGM [10].

Une étude plaide en faveur de l'efficacité du dutastéride chez des patients n'ayant pas répondu au finastéride [11] : 35 hommes coréens âgés de 20 à 60 ans ayant une AAGM stade II à IV dans la classification de Norwood, et traités pendant au moins 6 mois (6 à 36 mois) par finastéride à la dose de 1 mg par jour sans repousse photographiquement visible, ont été traités par dutastéride à 0,5 mg

par jour. Trois patients ont été perdus de vue et 1 a arrêté pour des effets secondaires d'ordre sexuel. Une repousse est visible en 6 mois chez 24 des 31 patients (77 %) ayant été suivis. Le nombre de cheveux a augmenté de 10,3 % et le diamètre moyen de 18,9 %. Il n'y a cependant pas de groupe contrôle, et 6 mois est sans doute trop tôt pour pouvoir juger de la non réponse au finastéride. Il serait plus judicieux d'envisager cela après 12 mois de finastéride chez les patients motivés en les prévenant des effets secondaires d'ordre sexuel souvent transitoires mais plus fréquents, avec une baisse de la libido 6 fois sur 32 dans cette étude (18,7 %) ayant motivé l'arrêt du traitement une fois. Tout comme avec le finastéride, ces effets secondaires sont souvent transitoires, et disparaissent spontanément chez la majorité des patients avec la poursuite du traitement [12].

Finastéride, dutastéride et alopécie androgénétique féminine

Finastéride et dutastéride n'ont toujours pas d'AMM reconnue pour le traitement de l'AAG féminine (AAGF) (**fig. 3**). Cette année, une étude rétrospec-



Fig. 1 : Alopécie androgénétique masculine avant traitement par finastéride.



Fig. 2 : Alopécie androgénétique masculine après 6 mois de traitement par finastéride.



Fig. 3 : Alopécie androgénétique Ludwig II.

tive batave déjà rapportée sous forme de poster a été publiée. Entre 2002 et 2012, finastéride et dutastéride ont été prescrits largement au cours des AAGF en Hollande; mais ces prescriptions hors AMM ont été interdites par l'Agence de santé hollandaise. Parmi 3 500 femmes traitées entre 2002 et 2012, 30 dossiers de femmes traitées par finastéride (1,25 mg/j) ou par dutastéride (0,15 mg/j) au moins 3 ans ont été retenus dans trois tranches d'âge: moins de 30 ans, 30 à 50 ans ou plus de 50 ans, ce qui fait au total six groupes de 30 patientes. Une surveillance macrophotographique faite sur trois sites différents du cuir chevelu pour chaque patiente a permis une évaluation rétrospective de l'efficacité. Il existe une augmentation du diamètre moyen des trois cheveux les plus fins chez environ 82,5 % des patientes dans les six groupes sans que l'importance de cette amélioration soit quantifiée pour chaque patiente.

Photographiquement, une amélioration cosmétique est visible sur photographies comparatives chez 66 % des patientes environ, dans les six groupes, également avec des photos évaluées par 3 experts européens indépendants. Des effets secondaires, possiblement dus au traitement, ont été rapportés chez 4,5 % des femmes sous finastéride et 5,4 % des femmes sous dutastéride. Cette étude ouverte est donc encore en faveur d'une efficacité équivalente du finastéride et du dutastéride chez les femmes ayant une AAG quelle que soit leur tranche d'âge [13]. Il semble nécessaire de maintenir le traitement plus d'un an, ici 3 ans, pour bien pouvoir juger l'efficacité.

Une petite étude comparative confirme que finastéride et dutastéride ne modifient pas la densité osseuse [14]. La densité osseuse a été mesurée et comparée en zone vertébrale et à la tête fémorale chez 50 patients traités par finastéride, 50 traités par dutastéride et 50 témoins. Les taux d'ostéocalcine et le télopeptide C-terminal du collagène de type 1 mesu-

rant ostéosynthèse et ostéorésorption ont également été dosés, et ils n'étaient pas différents dans les trois groupes. Dans le groupe dutastéride, testostérone, estradiol et densité osseuse étaient plus élevés que dans les deux autres groupes. Cette étude suggère que le dutastéride pourrait avoir un effet bénéfique sur la densité osseuse.

Dermatoscopie

De nombreux articles confirment l'intérêt diagnostique et pronostique de la dermatoscopie du cuir chevelu [15, 16].

Les signes dermoscopiques observés dans la pelade chez les patients indiens à la peau foncée sont les mêmes que ceux observés chez les patients caucasiens [17]. Les points jaunes sont plus fréquents que sur les peaux claires, surtout dans les pelades sévères.

Une étude contrôlée étudiant 51 femmes et 30 cas contrôles précise les signes dermoscopiques de l'alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV) [18] (**fig. 4**):

- halos blanc-gris péripilaires (sensibilité 94 % et spécificité 100 %), sous forme de cercles de 0,3 à 0,5 mm de diamètre, visibles autour d'un cheveux ou autour de plusieurs cheveux à leur émergence. Dans 10 %, ces halos peuvent parfois être plus gris-brun. Dans tous les cas, ils correspondent à une fibrose périfolliculaire.



FIG. 4 : Alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV) en dermatoscopie.

Ces halos sont à biopsier en priorité;

- halos sombres péripilaires (sensibilité 10 % et spécificité 94 %);
- taches blanches (sensibilité 67 % et spécificité 90 %), sous forme de zones cicatricielles larges sans formes et dépourvues de follicules;
- macules brunes en étoile ou *asterix* interfolliculaires de 0,5 mm environ;
- cheveux cassés courts ou points noirs (sensibilité 24 % et spécificité 90 %);
- érythème (60 %) et hyperkératose péripilaire (45 %) ne sont pas très spécifiques.

Une grande étude précise sur 249 patients la sémiologie dermoscopique des alopecies frontales fibrosantes (AFF) [19] (**fig. 5**): des taches blanches cicatricielles sont associées à la sévérité de l'AFF; l'érythème péripilaire et l'hyperkératose péripilaire déjà connus sont associés au prurit et sans doute à l'évolutivité de l'AFF.

La dermatoscopie peut également aider au diagnostic d'alopécie temporelle triangulaire congénitale (**fig. 6 et 7**). Elle permet de mettre en évidence l'existence d'ostia, de cheveux velus parfois non pigmentés et de diamètres différents et surtout l'absence de signes de pelade, de teigne, ou de trichotillomanie, qui sont les principaux diagnostics différentiels. La der-



FIG. 5 : Alopécie frontale fibrosante (AFF) (dermatoscopie).

CUIR CHEVELU



FIG. 6 : Alopécie temporale triangulaire congénitale.



FIG. 7 : Alopécie temporale triangulaire congénitale en dermoscopie.

moscopie permet d'éviter, dans les cas difficiles, des biopsies inutiles ou des traitements de pelade inadaptés [20, 21].

Les vaisseaux torsadés et les vaisseaux en virgules sont plus observés au cours des dermites séborrhéiques et les vaisseaux en boucles, en bague à chaton, les point rouges et les globules rouges ; et les cheveux cachés sont plus observés au cours du psoriasis [22].

La dermoscopie de la pelade sur peau indienne pigmentée est la même que sur peau européenne avec une plus grande fréquence de points jaunes [17]. Au cours des nodules alopeciantes aseptiques du cuir chevelu, la dermoscopie peut permettre d'observer des images en pseudo-comédons et des images en *pancake* [23].

Les anatomopathologistes peuvent aussi utiliser la dermoscopie pour contrôler directement et rapidement la qualité des

coupes transversales ou pour classer ou sélectionner rapidement des lames [24].

Pelade (fig. 8)

La pelade affecte au cours de la vie 1,7 % de la population. En cas de pelade sévère, un parent est atteint dans 7 % des cas et le risque d'atteinte pour un enfant est de 6 % au cours de la vie. Tous les auteurs s'accordent à reconnaître la pelade comme une maladie auto-immune cytotoxique médiée par des lymphocytes T reconnaissant un ou des auto-antigènes folliculaires. Les cytokines et chémokines libérées contribuent ensuite à l'inflammation, à la perte du privilège immunitaire et à la chute des cheveux et des poils [25]. Ces cytokines sont associées essentiellement à une réponse immune de type Th 1 (IL2, IL8, TNF alpha) et sont retrouvées dans les lésions actives de pelade, alors que les cytokines Th2 sont plus associées aux pelades chroniques ou persistantes (IL5, IL10) [26]. Les cellules plasmacytoïdes dendritiques qui sécrètent des interférons de type 1 jouent probablement un rôle car elles sont retrouvées en grand nombre, et elles sécrètent des INF type 1 dans les infiltrats périfolliculaires au cours de la pelade, alors qu'elles ne sont pas retrouvées dans les AAG et qu'elles sont peu nombreuses et superficielles périvasculaires dans les trichotillomanies [27]. Des facteurs environnementaux contribuent probablement aux poussées de pelade, mais il existe une nette prédisposition génétique de mieux en mieux cernée grâce aux progrès des méthodes



FIG. 8 : Pelade ophiasique.

d'exploration génétique, d'une part, et grâce à la constitution de larges registres de patients, d'autre part [28].

Les premières études, de type étude de gènes candidats, ont mis en évidence des gènes associés en rapport avec le système immunitaire (HLA-DQB1, HLA-DRB1, NOTCH4, MICA). Les études plus récentes, basées sur le séquençage soit du génome entier, soit de l'exome (régions codantes du génome soit 1 % du génome entier) et sur des cohortes d'au moins un millier de patients, ont mis en évidence de nombreuses associations avec des gènes du système HLA, des cytokines proinflammatoires et leurs récepteurs (IL2, IL7, IL15, IL21, CTLA4) ; ces associations sont autant de cibles thérapeutiques nouvelles parfois partagées avec d'autres maladies auto-immunes. La méta-analyse des deux grandes études du génome entier a permis d'analyser 3 253 cas de pelades et 7 543 sujets témoins. Elle souligne l'importance d'HLA-DR, le rôle de la réponse immunitaire, une association avec un polymorphisme du ligand pour le *Natural killer cell-activating receptor* (NKG2D), et elle dévoile de nouveaux gènes en rapport avec l'apoptose, TGF bêta/Treg et la voie JAK kinase [29].

La pelade est associée à d'autres maladies auto-immunes : thyroïdite auto-immune, vitiligo, polyarthrite rhumatoïde mais pas avec le diabète de type 1, et la recherche d'auto-anticorps anti-îlot de Langerhans est négative [30]. Une revue systématique et une méta-analyse confirment que la dermatite atopique est plus fréquente chez les patients développant une pelade totale ou universelle [31]. Les biopsies sont rarement nécessaires au diagnostic de pelade, et les immunofluorescences directes sur biopsies ne sont jamais demandées en pratique courante. Elles peuvent mettre en évidence, dans 36 % des cas, des dépôts non spécifiques, toujours granuleux, soit de la membrane basale, soit intercellulaires, folliculaires ou épider-

miques, en IgG ou C3 le plus souvent, mais aussi en IgA et IgM [32]. Ces dépôts, sans doute secondaires, confirment que l'immunologie joue un rôle important dans la physiopathologie de la pelade.

Depuis quelques années, quelques cas de pelades induites par les anti-TNF ont été décrits. Cette année, une série prospective française de 29 pelades déclenchées sous anti-TNF a été décrite [33]. Tous les anti-TNF sont concernés (infiximab = 10 cas; adalimumab = 11 cas; etanercept = 8 cas). Les patients étaient traités pour un psoriasis 11 fois, un rhumatisme inflammatoire 11 fois, une MICI 7 fois. Le délai médian entre le début de l'anti-TNF et la pelade était de 22 mois (1 à 89 mois). Cette série ne permet pas de savoir s'il s'agit d'une association fortuite de deux maladies auto-immunes entre elles, ou s'il s'agit de pelades authentiquement induites par les anti-TNF. Dans tous les cas, après un suivi moyen de 2 ans, l'évolution était la même dans le groupe ayant arrêté l'anti-TNF (7 rémissions complètes sur 14) et dans le groupe n'ayant pas arrêté l'anti-TNF (7 rémissions complètes sur 15) avec, dans les deux groupes, une repousse en moyenne en 5 mois. La principale conclusion est que l'arrêt de l'anti-TNF ne doit pas être systématique en cas de survenue d'une pelade et que, si l'anti-TNF est efficace sur la maladie traitée, son maintien peut se justifier.

Les observations de pelade déclenchée par le vandetanib [34], l'abacavir [35], le léflunomide [36] ou les antituberculeux [37] sont plus anecdotiques.

Une nouvelle revue américaine d'*Evidence-Based Medicine* s'intéresse aux traitements de la pelade [38]. En préambule, les auteurs rappellent que plus de 50 % des pelades en plaques de moins de 1 an d'évolution repoussent spontanément sans traitement. 29 études contrôlées et randomisées exploitables ont été retrouvées dans la littérature grâce à PubMed. Dans l'ensemble, ces

études sont de qualité médiocre, et ne respectent pas les standards de l'*Alopecia areata investigational assessment guidelines* publié en 2004 dans le *JAAD*. Actuellement, les traitements ayant fait la preuve d'une efficacité sont : corticothérapie générale, corticothérapie locale forte, allergénothérapie de contact à la DPCP (ou au DNCB actuellement non utilisé).

La cryothérapie est encore utilisée pour son effet vasodilatateur. Une étude récente montre qu'elle est plus compliquée à mettre en œuvre et moins efficace que le propionate de clobétasol à 0,05 % en lotion. Sur une série de 40 patients, une cryothérapie en pulvérisation une fois par semaine pendant 12 semaines permet une repousse de 80 % des plaques traitées vs 91,5 % des plaques traitées par le propionate de clobétasol en lotion à 0,05 % appliqué tous les jours [39]. Une étude interne à Sabouraud, actuellement non publiée, a mis en évidence une efficacité identique de la cryothérapie de l'abstention, et la cryothérapie aurait donc uniquement un effet placebo.

Une petite série de 32 patients traités par bolus de solumédrol 500 mg par jour, 3 jours de suite tous les mois, pour une pelade de plus de 40 % du cuir chevelu, confirme que les résultats à long terme sont médiocres [40] : 31 % de repousse complète ou supérieure à 50 % à 12 mois. Les meilleures indications sont les premiers épisodes de pelade (45 % de succès) ou les pelades évoluant depuis moins de 1 an (50 % de succès). Les pelades totales sont de mauvaises indications (25 % de succès). Au total, nous pouvons continuer à proposer les bolus aux pelades récentes et sévères en plaques multiples et idéalement lors d'un premier épisode.

La diphencyprone ou diphénylcyclopropénone et l'acide squarique dibutylester restent les traitements topiques les plus efficaces des pelades sévères [41-43].

Pelade : de nouveaux espoirs thérapeutiques

Les nouveaux espoirs thérapeutiques reposent sur deux nouvelles approches : l'interleukine 2 (IL2) à faible dose, d'une part, et les inhibiteurs de la voie Janus kinase, d'autre part (anti-JAK).

Une étude pilote française, publiée par l'équipe de Nice, met en évidence l'efficacité de l'IL2 à faible dose chez 4 patients sur 5 à 6 mois [44, 45]. Les 5 patients avaient une pelade de plus de 50 % ayant résisté soit à des bolus de solumédrol, soit à un traitement par méthotrexate. Chaque patient a reçu une cure de 5 jours d'IL2 en injection sous-cutanée de 1,5 MUI/j, suivie de trois autres cures à 3 MUI aux semaines 3, 6 et 9. L'IL2 à faible dose agirait en stimulant la réponse lymphocytaire T régulatrice (Treg). L'efficacité reste cependant modérée puisque, à 6 mois, 1 patiente n'a pas de repousse, 3 patientes ont une repousse inférieure à 25 % et 1 seul patient a une repousse de 25 à 49 %. La tolérance est bonne au prix d'un peu d'asthénie et de quelques arthralgies, d'urticaires et de réactions locales aux sites d'injection. Une étude française multicentrique en double aveugle vs placebo devrait débuter en 2015 et confirmer ou infirmer l'efficacité de l'IL2 à faible dose.

En phase aiguë, l'infiltrat lymphocytaire périlbulbaire, responsable de la pelade, comporte des lymphocytes T CD8+ NGK2+ ; il peut être activés par l'IL15, après activation de la voie des Janus kinases [46]. Janus kinase (JAK) est une famille de thyrosine kinase inhibant les actions de l'interféron gamma. Les inhibiteurs de JAK sont efficaces par voie systémique et en topiques pour prévenir et traiter la pelade sur modèle animal [46]. Des inhibiteurs de JAK sont en cours de développement par plusieurs laboratoires pour la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis. Des formulations topiques seraient prometteuses pour la pelade [47]. Chez l'homme,

CUIR CHEVELU

deux articles rapportent le succès de deux inhibiteurs de JAK. Un inhibiteur de JAK1/3, le citrate de tofacitinib, a permis la repousse complète d'une pelade sévère chez un patient traité pour un psoriasis du cuir chevelu [48]. Le ruxolitinib (20 mg *per os*, 2 fois par jour), un inhibiteur de JAK1 et de JAK2 a permis la repousse presque complète de trois pelades en 5 mois (une pelade de 80 % du cuir chevelu et deux pelades de plus de 30 % évoluant depuis plus de 3 mois) [46]. Le ruxolitinib est utilisé aux États-Unis pour le traitement des myélofibroses. Une étude ouverte sur un plus grand nombre de pelade est actuellement en cours.

Cellulite disséquante du cuir chevelu (CDCC) (fig. 9)

Une série de 7 patients suivis au centre Sabouraud confirme l'efficacité de l'isotrétinoïne *per os* à la dose élevée de 0,75 mg par jour pendant 9 à 12 mois avec, 6 fois sur 7, disparition complète des nodules, de l'inflammation, des écoulements et repousse des cheveux dans cette alopecie, qui est réversible si elle est traitée précocement [49]. L'isotrétinoïne doit être proposée en première intention au cours des CDCC.

Les autres traitements proposés peuvent comprendre l'acétonide de triamcinolone intralésionnelle, la prednisone, les cyclines, les macrolides ou le drainage des nodules [50]. Il faut éviter les interventions chirurgicales larges et les

excisions des nodules responsables de séquelles cicatricielles.

Alopecie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV) (fig. 10)

L'alopecie centrale centrifuge cicatricielle du vertex est la première étiologie d'alopecie cicatricielle chez la femme noire et sa prévalence est élevée, autour de 5 % chez les femmes afro-américaines [51]. Histologiquement, cette alopecie est cicatricielle avec une dense fibrose périfolliculaire, un infiltrat lymphocytaire inconstant, parfois des fusions de follicules avec image en lunettes et une dégénérescence prématurée de la gaine épithéliale interne, évocatrice bien que non spécifique. Le rôle de la traction et des défrisages à chaud ou chimiques a été évoqué. Une transmission autosomique dominante à pénétrance variable semble possible [52]. L'anomalie porterait sur la gaine épithéliale interne dont la fragilité permettrait une protusion de la tige pileaire à l'extérieur du follicule et la genèse d'une inflammation chronique et de la fibrose.

À côté des formes classiques débutant au vertex et d'extension centrifuge, il existe des formes multifocales, postérieures et latérales, sans doute dépendantes du mode de coiffure et de la nature des tractions [53]. Les coupes histologiques horizontales améliorent le diagnostic [54]. Des microgreffes sont envisageables dans les formes stabilisées [55].

Lichen plan pileaire (fig. 11 et 12)

Le lichen plan pileaire (LPP) représente 5 % des motifs de consultation spécialisée en cuir chevelu à Berlin [56]. En 2 ans et demi, 104 LPP ont été colligés parmi 2000 patients consultants pour une pathologie du cuir chevelu : 71 LPP classiques, 32 alopecies frontales fibrosantes (AFF) et 1 syndrome de Graham-Little-Piccardi-Lassueur. La prédominance féminine est nette : 59 femmes et 12 hommes pour le LPP classique et 31 femmes et 1 homme pour l'AFF.

Les auteurs recommandent en première intention une corticothérapie locale forte ou très forte et des injections *in situ*, en deuxième intention une corticothérapie générale de blocage et/ou de l'hydroxychloroquine. Nous préférons sur Sabouraud la doxycycline à l'hydro-



FIG. 9 : Cellulite disséquante du cuir chevelu.



FIG. 10 : Alopecie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV).



FIG. 11 : Lichen plan pileaire (LPP).



FIG. 12 : Lichen plan pileaire (LPP) évolutif en dermoscopie.

ychloroquine, peu efficace dans notre expérience. En troisième intention, ils recommandent le mycophénolate mofétil ou le méthotrexate qui mériterait d'être évalué dans cette indication.

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 [57, 58]. Cependant, en l'absence de symptomatologie clinique, le dépistage biologique systématique n'est pas justifié. Enfin, l'imiquimod a pu révéler ou déclencher un LPP sur un territoire de cuir chevelu traité deux fois pour des carcinomes basocellulaires multiples [59].

Alopécie frontale fibrosante (fig. 13)

Cette année encore, de nombreuses publications sur cette entité avec une revue complète en français [60] et une grande série espagnole qui confirme la possibilité très rare de cas chez les hommes (12/355 cas) [61]. Une atteinte des cils est possible dans les formes les plus sévères; les papules faciales et l'atteinte des poils corporels sont aussi associées aux cas sévères (fig. 14). Les anti-5-alpha réductase (finastéride et dutastéride) sont rapportés comme étant les traitements les plus efficaces [61-63]. Les cas familiaux font suspecter une étiologie génétique, et les hommes sont plus représentés s'il existe des cas



FIG. 13: Alopécie frontale fibrosante (AFF) chez une femme de 35 ans.



FIG. 14: AFF masculine avec atteinte papuleuse du visage.

familiaux [64]. Une atteinte inflammatoire des duvets entre les sourcils peut expliquer les points rouges glabellaires décrits en dermoscopie [65].

Folliculite décalvante (FD) (fig. 15 et 16): l'isotrétinoïne per os a-t-elle un intérêt?

La série rétrospective de 28 cas, rapportée sous forme de poster à l'EADV en 2013, a été publiée cette année. Elle est en faveur de l'efficacité de l'isotrétinoïne per os au cours de la FD. Un *Staphylococcus aureus* était retrouvé



FIG. 15: Folliculite décalvante de Quinquaud.

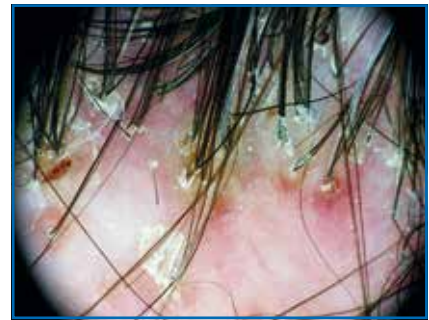


FIG. 16: Folliculite décalvante de Quinquaud en dermoscopie.

dans 89 %, et il s'agissait d'hommes dans 84 % des cas. Le seul traitement non suivi de rechute a été l'isotrétinoïne (9 cas et 0 rechute). L'association rifampicine et clindamycine était suivie de rechute 9 fois sur 12, la clarithromycine 6 fois sur 9 et la dapsone 4 fois sur 7 [66].

En cas d'échec des cyclines, une cure d'isotrétinoïne mérite d'être essayée dans cette pathologie, peut-être après une antibiothérapie adaptée pour éviter en début de traitement l'aggravation d'une infection à *Staphylococcus aureus* pouvant être favorisée par l'isotrétinoïne. Les auteurs insistent sur une réduction progressive des doses d'isotrétinoïne et un traitement d'entretien au long cours sans en préciser les modalités. Une étude prospective et comparative nous semble nécessaire, car les résultats obtenus en pratique ne sont pas aussi encourageants.

Bibliographie

1. CASTELLANA D, PAUS R, PEREZ-MORENO M. Macrophages contribute to the cyclic activation of adult hair follicle stem cells. *PLoS Biol*, 2014;12:e1002002. doi: 10.1371/journal.pbio.1002002. eCollection 2014.
2. CHOI YM, DIEHL J, LEVINS PC. Promising alternative clinical uses of prostaglandin F2α analogs: Beyond the eyelashes. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:712-716.
3. JO SJ, SHIN H, PARK YW *et al*. Topical valproic acid increases the hair count in male patients with androgenetic alopecia: A randomized, comparative, clinical

CUIR CHEVELU

- feasibility study using phototrichogram analysis. *J Dermatol*, 2014 Feb 18. doi: 10.1111/1346-8138.12422. [Epub ahead of print].
4. KEREN A, SHEMER A, ULLMANN Y *et al*. The PDE4 inhibitor, apremilast, suppresses experimentally induced alopecia areata in human skin in vivo. *J Dermatol Sci*, 2015; 77:74-76.
 5. NIEVES A, GARZA LA. Does Prostaglandin D2 hold the cure to male pattern baldness? *Exp Dermatol*, 2014 Feb 13. doi: 10.1111/exd.12348. [Epub ahead of print].
 6. GIZLENTI S, EKMEKCI TR. The changes in the hair during gestation and the post-partum period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:878-881.
 7. PANCHAPRATEEP R, ASAWANONDA P. Insulin-like growth factor-1: roles in androgenetic alopecia. *Exp Dermatol*, 2014;23:216-218.
 8. TORKAMANI N, RUFALT NW, JONES L *et al*. Destruction of the arrector pili muscle and fat infiltration in androgenic alopecia. *Br J Dermatol*, 2014;170:1291-1298.
 9. GUBELIN HARCHA W, BARBOZA MARTÍNEZ J, TSAI TF *et al*. A randomized, active- and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 70:489-498.
 10. GUPTA AK, CHARRETTE A. The efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit-risk assessment of finasteride and dutasteride. *J Dermatolog Treat*, 2014; 25:156-161.
 11. JUNG JY, YEON JH, CHOI JW *et al*. Effect of dutasteride 0.5 mg/d in men with androgenetic alopecia recalcitrant to finasteride. *Int J Dermatol*, 2014;53:1351-1357.
 12. YIM E, NOLE KL, TOSTI A. 5 α -Reductase inhibitors in androgenetic alopecia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014;21: 493-498.
 13. BOERSMA IH, ORANJE AP, GRIMALT R *et al*. The effectiveness of finasteride and dutasteride used for 3 years in women with androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2014;80:521-525.
 14. MAČUKAT IR, SPANJOL J, ORLIČ ZC *et al*. The effect of 5 α -reductase inhibition with finasteride and dutasteride on bone mineral density in older men with benign prostatic hyperplasia. *Coll Antropol*, 2014; 38:835-839.
 15. TORRES F, TOSTI A. Trichoscopy: an update. *G Ital Dermatol Venereol*, 2014;149:83-91.
 16. MUBKI T, RUDNIKA L, OLSZEWSKA M *et al*. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient. Part II. Trichoscopic and laboratory evaluation. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71:431.e1-e11.
 17. BAPU NG, CHANDRASHEKAR L, MUNISAMY M *et al*. Dermoscopic findings of alopecia areata in dark skinned individuals: an analysis of 116 cases. *Int J Trichology*, 2014;6:156-159.
 18. MITEVA M, TOSTI A. Dermoscopic features of central centrifugal cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:443-449.
 19. FERNÁNDEZ-CREHUET P, RODRIGUES-BARATA AR, VANÓ-GALVÁN S *et al*. Trichoscopic features of frontal fibrosing alopecia: results in 249 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:357-359.
 20. CAMPOS JG, OLIVEIRA CM, ROMERO SA *et al*. Use of dermoscopy in the diagnosis of temporal triangular alopecia. *An Bras Dermatol*, 2015;90:123-125.
 21. KARADAĞ KÖSE O, GÜLEÇ AT. Temporal triangular alopecia: significance of trichoscopy in differential diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014 Sep 3. doi: 10.1111/jdv.12656. [Epub ahead of print].
 22. KIBAR M, AKTAN Ş, BILGIN M. Dermoscopic findings in scalp psoriasis and seborrheic dermatitis; two new signs; signet ring vessel and hidden hair. *Indian J Dermatol*, 2015;60:41-45.
 23. BOUREZANE Y, BOUREZANE H. Two new trichoscopic signs in alopecic and aseptic nodules of the scalp: "Eastern pancake sign" and comedo-like structures. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141:750-755.
 24. MITEVA M, LANUTI E, TOSTI A. Ex vivo dermoscopy of scalp specimens and slides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28: 1214-1218.
 25. ITO T, TOKURA Y. The role of cytokines and chemokines in the T-cell-mediated autoimmune process in alopecia areata. *Exp Dermatol*, 2014;23:787-791.
 26. ZHANG X, ZHAO Y, YE Y *et al*. Lesional infiltration of mast cells, Langerhans cells, T cells and local cytokine profiles in alopecia areata. *Arch Dermatol Res*, 2015 Feb 1. [Epub ahead of print].
 27. ABOU RAHAL J, KURBAN M, KIBBI AG *et al*. Plasmacytoid dendritic cells in alopecia areata: missing link? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014 Dec 29. doi: 10.1111/jdv.12932. [Epub ahead of print].
 28. BIRAN R, ZLOTOGORSKI A, RAMOT Y. The genetics of alopecia areata: New approaches, new findings, new treatments. *J Dermatol Sci*, 2015 Jan 28. pii: S0923-1811(15)00006-7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.01.004. [Epub ahead of print].
 29. BETZ RC, PETUKHOVA L, RIPKE S *et al*. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat Commun*, 2015;6:5966.
 30. NOSO S, PARK C, BABAYA N *et al*. Organ-specificity in autoimmune diseases: thyroid and islet autoimmunity in alopecia areata. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015 Mar 3:jc20143985. [Epub ahead of print].
 31. MOHAN GC, SILVERBERG JI. Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2014 Dec 3. doi:10.1001/jamadermatol.2014.3324. [Epub ahead of print].
 32. KULKARNI S, PUNIA RS, KUNDU R *et al*. Direct immunofluorescence pattern and histopathological staging in alopecia areata. *Int J Trichology*, 2014;6:164-167.
 33. TAUBER M, BUCHE S, REYGAGNE P *et al*. Groupe de Recherche sur Psoriasis de Société Française de Dermatologie; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI); Groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID). Alopecia areata occurring during anti-TNF therapy: a national multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:1146-1149.
 34. JALALAT SZ, COHEN PR. Vandetanib-associated alopecia areata in a patient with metastatic medullary thyroid cancer. *Int J Dermatol*, 2014 Jul 11. doi: 10.1111/ijd.12289. [Epub ahead of print].
 35. KIM HS, SHIN HS. Alopecia areata associated with abacavir therapy. *Infect Chemother*, 2014;46:103-105.
 36. LAZZARINI R, CAPARELI GC, BUENSE R *et al*. Alopecia universalis during treatment with leflunomide and adalimumab - case report. *An Bras Dermatol*, 2014;89:320-2.
 37. TELLA E, DAUBERGIES G, SIN C *et al*. Alopecia areata in a patient treated with antitubercular drugs. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141:295-297.
 38. HORDINSKY M, DONATI A. Alopecia areata: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*, 2014;15:231-246.
 39. FAGHIHI G, RADAN M. Jet cryotherapy vs clobetasol propionate lotion in alopecia areata. *SkinMed*, 2014;12:209-211.
 40. SENILA SC, DANESCU SA, UNGUREANU L *et al*. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2015;81:95.
 41. SUTHERLAND L, LASCHINGER M, SYED ZU *et al*. Treatment of alopecia areata with topical sensitizers. *Dermatitis*, 2015;26:26-31.
 42. PAN R, LIU J, XUAN X *et al*. Chinese experience in the treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *J Dermatol*, 2015;42:220-221.
 43. DURDU M, ÖZCAN D, BABA M *et al*. Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone alone or in combination with anthralin in the treatment of chronic extensive alopecia areata: A retrospective case series. *J Am Acad Dermatol*, 2015 Feb 1. pii: S0190-9622(15)00039-0. doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.008. [Epub ahead of print].
 44. HORDINSKY M, KAPLAN DH. Low-dose interleukin 2 to reverse alopecia areata. *JAMA Dermatol*, 2014;150:696-697.
 45. CASTELA E, LE DUFF F, BUTORI C *et al*. Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatol*, 2014;150:748-751.

46. XING L, DAI Z, JABBARI A *et al.* Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*, 2014;20:1043-1049.
47. DIVITO SJ, KUPPER TS. Inhibiting Janus kinases to treat alopecia areata. *Nat Med*, 2014;20:989-990.
48. CRAIGLOW BG, KING BA. Killing two birds with one stone : oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2014; 134:2988-2990.
49. KOUDOUKPO C, ABDENNADER S, CAVELIER-BALLOY B *et al.* Dissecting cellulitis of the scalp: A retrospective study of 7 cases confirming the efficacy of oral isotretinoin. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141:500-506.
50. SCHEINFELD N. Dissecting folliculitis (Perifolliculitis Capitis Abscedens et Suffodiens): a comprehensive review focusing on new treatments and findings of the last decade with commentary comparing the therapies and causes of dissecting folliculitis to hidradenitis suppurativa. *Dermatol Online J*, 2014;20:22692.
51. OGUNLAYE TA, MCMICHAEL A, OLSEN EA. Central centrifugal cicatricial alopecia: what has been achieved, current clues for future research. *Dermatol Clin*, 2014; 32:173-181.
52. DLOVA NC, JORDAAN FH, SARIG O *et al.* Autosomal dominant inheritance of central centrifugal cicatricial alopecia in Blacks South Africans. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:679-682.
53. MITEVA M, TOSTI A. Central centrifugal cicatricial alopecia presenting with irregular patchy alopecia on the lateral and posterior scalp. *Skin Appendage Disorders*, 2015;1:1-5.
54. MITEVA M, TOSTI A. Pathologic diagnosis of central centrifugal cicatricial alopecia on horizontal sections. *Am J Dermatopathol*, 2014;36:859-864; quiz 865-7.
55. CALLENDER VD, LAWSON CN, ONWUDIWE OC. Hair transplantation in the surgical treatment of central centrifugal cicatricial alopecia. *Dermatol Surg*, 2014;40:1125-1131.
56. MEINHARD J, STROUX A, LÜNNEMANN L *et al.* Lichen planopilaris: Epidemiology and prevalence of subtypes - a retrospective analysis in 104 patients. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2014;12:229-235.
57. ATANASKOVA MESINKOVSKA N, BRANKOV N, PILANG M *et al.* Association of lichen planopilaris with thyroid disease: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 2014 Feb 22. pii: S0190-9622(14)00928-1. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.014. [Epub ahead of print].
58. CHEW A, STEFANATO CM, SAVARESE I *et al.* Clinical patterns of lichen planopilaris in patients with vulval lichen planus. *Br J Dermatol*, 2014;170:218-220.
59. DRUMMOND A, PICHLER J, ARGENZIANO G *et al.* Lichen planopilaris after imiquimod 5% cream for multiple BCC in basal cell nevus syndrome. *Australas J Dermatol*, 2014 Feb 13. doi: 10.1111/ajd.12151. [Epub ahead of print].
60. JOUANIQUE C, REYGAGNE P. Frontal fibrosing alopecia. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141:272-278.
61. VAÑO-GALVÁN S, MOLINA-RUIZ AM, SERRANO-FALCÓN C *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:670-678.
62. MARTÍNEZ-PÉREZ M, CHURRUCA-GRIJELMO M. Frontal Fibrosing Alopecia: An Update on Epidemiology and Treatment. *Actas Dermosifiliogr*, 2015 Feb 18. pii: S0001-7310(14)00516-X. doi: 10.1016/j.ad.2014.12.002. [Epub ahead of print].
63. BANKA N, MUBKI T, BUNAGAN MJ *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a retrospective clinical review of 62 patients with treatment outcome and long-term follow-up. *Int J Dermatol*, 2014;53:1324-1330.
64. NAVARRO-BELMONTE MR, NAVARRO-LÓPEZ V, RAMÍREZ-BOSCA A *et al.* Case series of familial frontal fibrosing alopecia and a review of the literature. *J Cosmet Dermatol*, 2015; 14:64-69.
65. PIRMEZ R, DONATI A, VALENTE NS *et al.* Glabellar red dots in frontal fibrosing alopecia: a further clinical sign of vellus follicle involvement. *Br J Dermatol*, 2014; 170:745-746.
66. TIETZE JK, HEPPT MV, VON PREUSSEN A *et al.* Oral isotretinoin as the most effective treatment in folliculitis decalvans: a retrospective comparison of different treatment regimens in 28 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Feb 24. doi: 10.1111/jdv.13052. [Epub ahead of print].

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

Journée de Sabouraud

Le 14^e Samedi de Sabouraud aura lieu 6 juin 2015

Tous les ans, un samedi du mois de juin, la 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.

Pauses et déjeuner permettent des échanges très conviviaux entre collègues des différentes régions et CHU de France, des différents pays francophones et de différentes spécialités.

De 9 h à 17 h 30 à Hôtel Crowne Plaza République, PARIS

Programme et inscriptions sur www.centresabouraud.fr
Ou information : k.ermouki@centresabouraud.fr ou tél. 01 42 49 39 37

Pub PICATO

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf en pathologies tumorales cutanées ?



→ **S. MONESTIER-GASMI,**
C. GAUDY-MARQUESTE,
M.-A. RICHARD, J.-J. GROB
Service de Dermato-Vénéréologie,
Hôpital de la Timone, MARSEILLE.

Mélanome

1. États des lieux des cancers en France en 2014

Une synthèse des chiffres du cancer en France en 2014 est disponible sur le site de l'INCa (<http://www.e-cancer.fr/soins/les-chiffres-du-cancer-en-france>). On observe entre 2005 et 2012 :

- une baisse de 1,3 % de l'incidence des cancers chez l'homme ;
- un ralentissement de la progression de l'incidence chez la femme (+0,2 %), lié à la baisse de l'incidence du cancer du sein depuis 2005 ;
- les trois cancers les plus fréquents chez l'homme sont la prostate, le poumon, le côlon-rectum, le plus meurtrier étant le poumon (21 326 cas) ;
- les trois cancers les plus fréquents chez la femme sont le sein, le côlon-rectum, le

poumon, le plus meurtrier étant le sein (11 886 cas) ;

- le taux de mortalité baisse chez l'homme (–1,5 % par an) et chez la femme (–1 % par an) ;
- le mélanome fait malheureusement encore partie des cancers dont l'incidence et la mortalité augmente, comme le myélome, les tumeurs neurologiques et le cancer du poumon chez la femme ;
- les thérapies ciblées représentent 71 % des dépenses d'anticancéreux pour le secteur public et 82 % pour le secteur commercial.

Augmentation du risque de mélanome avec le sildénafil (Viagra) ?

Le sildénafil est un inhibiteur de la phosphodiesterase 5A (PDE5), commercialisé pour le traitement des dysfonctions érectiles. L'activation de BRAF diminue l'expression de PDE5, ce qui augmenterait l'invasivité des cellules mélaniques. Une étude prospective menée chez des professionnels de santé américains – interrogés régulièrement sur divers paramètres de santé et facteurs de risque (notamment l'exposition solaire) – a servi de base pour rechercher un lien éventuel entre l'exposition au sildénafil et le risque de mélanome, par le biais d'un questionnaire réalisé en 2000 [1]. Le risque de développer un mélanome invasif était multiplié par 2,24 en cas d'exposition récente au sildénafil, mais pas le risque de carcinomes basocellulaires (CBC) ou de carcinomes épidermoïdes (CEC).

Bien que l'on ne puisse être certain d'avoir neutralisé tous les facteurs

confondants, ces résultats et le fait qu'il existe un mécanisme biologique potentiel méritent que cette association soit davantage investiguée.

Former les généralistes diminue la mortalité par mélanome ?

L'impact d'une campagne de sensibilisation des généralistes au dépistage du mélanome, couplée à des séances de formations des généralistes (32 %) par des dermatologues de la région Champagne-Ardenne, a été étudié par le biais du recueil "avant" et "après" intervention de différents paramètres histopronostiques des mélanomes, extraits d'un registre régional des cancers (indice de Breslow, pourcentage de mélanomes très épais ≥ 3 mm, etc.). Les mêmes paramètres histologiques étaient également comparés à ceux d'une région disposant d'un registre des cancers, mais n'ayant pas bénéficié des interventions auprès des médecins généralistes (Doubs, Belfort). Les généralistes assistaient à deux séances d'environ 2 h 30 de formation, incluant la projection de photos cliniques de mélanomes.

Les auteurs mettent en évidence une diminution de 32 % de l'incidence des mélanomes très épais et une augmentation de la proportion des mélanomes fins (*in situ* et < 1 mm), avec une stabilité de l'incidence des mélanomes intermédiaires (1-3 mm), tandis qu'aucun changement significatif n'était observé pour la région "contrôle" (sans intervention). Après une étude interventionnelle positive publiée en 2012 par des Allemands, celle-ci est la première étude française à

PATHOLOGIES TUMORALES CUTANÉES

objectiver un rôle potentiel d'une campagne de sensibilisation des généralistes dans la baisse d'incidence des mélanomes épais, généralement de mauvais pronostic [2].

Ganglion sentinelle

1. Ganglion sentinelle : valeur pronostique mais pas thérapeutique

La valeur pronostique de la positivité du ganglion sentinelle (GS) est clairement validée dans de nombreuses études. L'hypothèse que détecter précocement une atteinte micrométastatique ganglionnaire serait bénéfique a motivé la vaste étude randomisée MSLT-1 (*Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial*), débutée en 1994 [3]. L'analyse finale de cette étude a été publiée cette année dans le *NEJM*, et devait mettre fin à 20 ans d'éternels débats sur l'utilité de rechercher le ganglion sentinelle, qui était devenu entretemps un *standard of care*. 1 661 patients atteints de mélanome d'épaisseur supérieure à 1,2 mm étaient randomisés soit dans le bras "observation" (curage seulement si survenue d'une métastase ganglionnaire macroscopique), soit dans le bras "intervention" (GS + curage précoce si GS positif).

L'étude ne montre pas de différence de survie spécifique à 10 ans entre les deux groupes. La survie spécifique à 10 ans étant d'environ 20 % en cas d'atteinte ganglionnaire et de 80 % sans atteinte ganglionnaire. Néanmoins, la survie sans récurrence était significativement plus élevée dans le bras "intervention", que ce soit pour les mélanomes intermédiaires (1,2-3,5 mm) ou épais (> 3,5 mm). La recherche du GS améliore significativement la survie spécifique à 10 ans dans le sous-groupe de mélanomes d'épaisseur intermédiaire avec GS positif (62 % contre 41 % pour les adénopathies macroscopiques), mais pas pour le groupe mélanomes "épais" (effectif plus

réduit, n = 290). À noter qu'on ne peut tirer de vraies conclusions sur cette différence significative sur des sous-groupes non randomisés. Pour expliquer cette absence de différence de survie, les auteurs mettent en avant le faible taux d'atteinte ganglionnaire (20 %) retrouvé dans les mélanomes d'épaisseur intermédiaire, ayant pu diminuer la puissance de l'étude.

Quelles que soient les conclusions de cette vaste étude interventionnelle, il paraît désormais difficile de ne pas réaliser cette technique intégrée dans tous les essais cliniques et qui permet de mieux cibler les patients à haut risque, notamment pour les traitements adjuvants.

2. Mélanomes du sujet âgé : plus agressifs, mais moins de GS positifs

Les mélanomes des sujets âgés ont tendance à être plus épais, plus souvent ulcérés et à plus forte activité mitotique. L'âge est un facteur pronostique indépendant de l'épaisseur, de la topographie et du sexe. Une analyse de plus de 7 700 cas de mélanomes de stades I et II, inclus dans la base de données *AJCC* et ayant bénéficié de la technique du ganglion sentinelle, montre [4] :

- une faible incidence de GS positifs malgré une plus forte mortalité chez les sujets âgés ;
- une plus grande incidence de GS positifs malgré une mortalité plus basse chez les sujets jeunes.

Ces constatations peuvent sembler paradoxales, mais les auteurs suggèrent que les comportements biologiques des tumeurs, notamment les mécanismes métastatiques ou dans la réponse immune, seraient différents suivant l'âge du patient. Ils évoquent aussi la possible difficulté de retrouver le GS dans certaines topographies plus fréquentes chez les sujets âgés, comme la région "tête et cou" pouvant interférer avec ces résultats.

Immunothérapie

1. Ipilimumab : données à long terme et quel bénéfice du retraitement ?

Des données de survie à long terme (suivi > 5 ans) de patients traités par ipilimumab dans six essais thérapeutiques (à différentes doses, avec possibilité de retraitement ou de maintenance) confirment une efficacité à long terme de l'ipilimumab [5]. Pour la dose de 3 mg/kg, les taux de survie à 5 ans étaient entre 12-16 % pour les patients prétraités et de 26 % pour les patients naïfs.

Dans un petit groupe de patients (n = 122), un retraitement par ipilimumab suivant le schéma d'induction a permis d'obtenir à nouveau un bénéfice (taux de réponse objective de 23 %, taux de contrôle de la maladie de 48,5 %), avec un profil de toxicité similaire aux patients non retraités (fréquence d'effets indésirables immuns sévères variant de 5,9 % à 25 % suivant la dose).

La possibilité d'obtenir des réponses durables sous immunothérapie est maintenant bien établie, mais l'absence de marqueurs prédictifs de réponse sous ipilimumab est un handicap pour ce traitement coûteux et à la toxicité non négligeable.

2. Ipilimumab et mélanome muqueux : expérience de l'ATU italienne

Les mélanomes muqueux sont souvent diagnostiqués tardivement, ont un pronostic sombre (survie à 5 ans de 25 %), sont rarement porteurs de mutation BRAF, et sont généralement exclus des essais thérapeutiques. Sur 855 patients traités par ipilimumab dans le cadre de l'ATU italienne, 69 patients atteints de mélanome muqueux métastatiques ont été évalués selon les critères irRC (*Immune-related response criteria*), montrant un taux de réponse objective de 12 % et un taux de contrôle de la maladie de 36 %. Avec un suivi médian

de 21 mois, la médiane de survie était de 6,4 mois et le taux de survie à 1 an de 35 % [6].

3. Des facteurs génétiques impliqués dans la réponse aux anti-CTLA4 ?

Le mélanome est une tumeur à très haute charge mutationnelle comparée aux autres tumeurs solides, avec présence de nombreux néo-antigènes tumoraux.

Une étude de séquençage complet de l'exon tumoral (permettant d'identifier des mutations somatiques sur les tumeurs) de patients traités par anti-CTLA met en évidence, pour la première fois, des différences entre les patients répondeurs et non répondeurs, permettant d'espérer un jour de prédire les candidats potentiels à l'immunothérapie [7]. Chez les patients "répondeurs" aux anti-CTLA4, une forte charge mutationnelle tumorale et la présence de certains néo-antigènes tumoraux étaient plus spécifiquement associées à une meilleure réponse tumorale : les auteurs parlent de "signature génétique". Certains de ces néo-antigènes, semblant très proches d'antigènes viraux, seraient ainsi capables d'initier une réponse cellulaire T médiée par le complexe majeur d'histocompatibilité de type I, d'où activation de la cellule T, d'où expression de la molécule CTLA4 à la surface de la cellule. Ce qui explique qu'en l'absence de ces néo-antigènes tumoraux, les anti-CTLA4 ne fonctionneraient pas.

4. Ipilimumab et BRAF inhibiteurs : quelle séquence optimale ?

La France est le seul pays à avoir restreint l'accès des patients porteurs de la mutation BRAF à l'ipilimumab, au prétexte d'absence de données suffisantes sur son efficacité dans ce groupe de patients, bien que le statut mutationnel n'influence pas *a priori* la réponse à l'ipilimumab. En fonction de l'agressivité du mélanome, il ne paraît pas déraisonnable de proposer une immunothérapie en

première ligne, même chez des patients BRAF mutés pour lesquels on souhaite "réserver" les BRAF inhibiteurs (BRAFi) en cas de maladie rapidement évolutive. La question de la meilleure séquence de traitement (ipilimumab d'abord puis BRAFi, ou l'inverse) reste en suspens car la méthodologie est délicate, faisant intervenir des paramètres d'évolutivité tumorale, variables d'un patient à l'autre et variable dans le temps chez un même patient.

Les études disponibles sont pour l'instant rétrospectives, donc soumises à des biais de sélection, comme cette étude publiée dans *Cancer*, portant sur 274 patients BRAF mutés traités par BRAFi et analysés en distinguant deux groupes [8] :

- 32 patients traités d'abord par immunothérapie (IT) puis BRAFi,
- 242 patients traités d'abord par BRAFi.

Il est important de noter que ces groupes n'étaient pas comparables : plus de LDH élevées et de métastases cérébrales dans le groupe BRAFi en premier. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence de survie globale ou de survie sans récurrence entre les deux groupes, les taux de réponse aux BRAFi étaient similaires chez les patients précédemment traités par IT. En revanche, pour le sous-groupe de 40 patients traités par IT après échec des BRAFi, les réponses étaient faibles et le pronostic sombre, probablement en rapport avec le délai d'action généralement plus long de l'ipilimumab. Plusieurs essais "séquentiels" sont actuellement en cours pour tenter de répondre à cette question importante, notamment depuis l'arrivée des anti-PD1 au délai d'action plus rapide.

5. Anti-PD1 : l'immunothérapie pour tous ?

Avec des résultats présentés à l'ASCO et publiés dans le *NEJM* en 2013, les anti-PD1 avaient suscité beaucoup d'espoir l'année passée. À nouveau en 2014, cette

immunothérapie de dernière génération est sur le devant de la scène dans le mélanome, avec deux publications majeures et deux AMM aux États-Unis – depuis septembre pour le pembrolizumab (Keytruda) et décembre pour le nivolumab (Opdivo) – mais également d'excellents résultats dans le lymphome de Hodgkin [9].

PD1 (*Programmed death-1*) est un récepteur exprimé par les lymphocytes activés qui joue un rôle de régulation négative sur les cellules T. Il est impliqué directement au niveau de l'interaction entre la cellule T et la cellule cancéreuse. En bloquant cette régulation négative, les anticorps monoclonaux anti-PD1 vont restaurer l'activation des cellules effectrices T pour aboutir à une réponse antitumorale. Cependant, comme les anti-CTLA4 (ipilimumab), les anti-PD1 sont susceptibles d'induire des réactions immunes indésirables. Les anti-PD1 présentent quatre avantages majeurs : ne pas limiter leur action à une catégorie de mélanomes (contrairement aux thérapies ciblées qui requièrent la présence de mutations ciblées), avoir un délai d'action rapide (contrairement à l'ipilimumab), avoir une durée d'action prolongée (contrairement aux thérapies ciblées où l'acquisition de résistances est très fréquente) et avoir un profil de tolérance meilleur que l'ipilimumab (cf. **tableau I** p. 4).

● Nivolumab : le plus long recul avec un anti-PD1

La première publication sur un anti-PD1, le nivolumab, dans des tumeurs solides était parue en 2012. Les meilleurs taux de réponse objective (28 %) étaient observés pour les patients atteints de mélanome (le plus souvent lourdement prétraités). Les données à long terme (suivi médian 20 mois, suivi maximal 4,3 ans) portant sur le sous-groupe de 107 mélanomes, publiées en 2014, montrent une survie médiane de plus de 16 mois, une survie à 1 an de 62 % et une survie à 2 ans de 43 % [10].

PATHOLOGIES TUMORALES CUTANÉES

	Immunothérapie	Thérapies ciblées
Forces		
	● Réponses durables ● Survie prolongée ● Pas de restriction moléculaire	● Taux de réponse élevés ● Rapidité d'action
Faiblesses		
	● Taux de réponse plus faibles ● Délai d'action ● Difficulté d'identifier les potentiels répondeurs ● Toxicité immunologique	● Échappement fréquent* ● Restriction moléculaire ● Prise orale continue

TABLEAU 1 : Forces et faiblesses de l'immunothérapie et des thérapies ciblées dans le mélanome (d'après McDermott et al., *Cancer Treatment Reviews*, 2014;40:1056-1064). * Mais existence de patients "long répondeurs".

Le meilleur taux de réponse (41 %) était obtenu avec la dose de 3 mg/kg, dose retenue pour la commercialisation. Chez les patients ayant obtenu une réponse objective (31 %), la durée médiane de réponse était de 2 ans. Les effets indésirables principaux étaient : asthénie, rash, diarrhée, avec les mêmes EI immuns qu'avec l'ipilimumab, à l'exception de cas de pneumopathies interstitielles (3,7 %), exceptionnelles avec l'ipilimumab. La fréquence des EI sélectionnés reliés au traitement et classés comme sévères (grade 3 ou 4 [(G3/4)] était de 5 % seulement.

● Patients en échec après ipilimumab : supériorité du nivolumab sur la chimiothérapie

405 patients atteints de mélanome en échec de traitement par ipilimumab étaient traités par nivolumab (3 mg/kg tous les 15 jours jusqu'à progression), ou par chimiothérapie standard dans une étude de phase III randomisée. Le taux de réponse objectif était de 32 % pour le nivolumab contre 11 % pour la chimiothérapie (évaluation selon les critères RECIST, avec relecture centralisée). Le profil de tolérance du nivolumab était tout à fait acceptable, avec seulement 9 % d'EI sévères (G3/4) reliés au traitement dont 2 % de pneumopathies immunologiques sans G3/4 (Weber et al., ESMO 2014).

● Dacarbazine versus nivolumab en première ligne : définitivement plus un traitement de référence !

Une étude de phase III a comparé en double aveugle l'efficacité du nivolumab (3 mg/kg tous les 15 j + placebo) versus dacarbazine (1 000 mg/kg toutes les 3 semaines + placebo) chez 418 patients atteints de mélanome métastatique sans mutation BRAF et naïfs de traitement (exclusion des métastases cérébrales actives; environ 2/3 de patients de stades M1C et 1/3 ayant des taux de LDH élevés) [11]. La survie globale à 1 an était significativement meilleure sous nivolumab (72,9 % versus 42,1 % ; *hazard ratio* de décès 0,42). La médiane de survie sans progression était de 5,1 mois sous nivolumab contre 2,2 mois sous dacarbazine (HR 0,43 ; IC 95 % 0,34 à 0,56 ; $p < 0,001$). Le taux de réponse globale était de 40 % pour le nivolumab contre 13,9 % pour la dacarbazine (critères RECIST), avec des taux de réponse satisfaisants chez les patients n'exprimant pas le ligand PDL1 sur la tumeur (stratification préalable). Les EI les plus fréquents sous nivolumab étaient : asthénie (20 %), prurit (17 %), nausée (16,5 %), avec seulement 11,7 % d'EI G3 ou 4 dont 1 % de diarrhées G3/4 et 1 % de cytolyses hépatiques G3/4.

Ce taux de réponse, plus élevé (40 %) que dans les études antérieures, est pro-

bablement lié au fait que les patients étaient naïfs et BRAF *wild-type*. Cette étude confirme une rapidité d'action inhabituelle avec l'ipilimumab (temps médian de réponse objective de 2,1 mois) et un profil de tolérance très favorable.

● Pembrolizumab après échec de l'ipilimumab : pas de différence entre 2 mg/kg et 10 mg/kg

Le pembrolizumab, initialement appelé lambrolizumab, avait suscité un grand enthousiasme en 2013 avec ses premiers résultats présentés à l'ASCO et sa désignation par la FDA comme "breakthrough therapy", justifiant un développement accéléré. Une expansion de cohorte de la phase I randomisait 173 patients suivant deux doses de pembrolizumab : 2 et 10 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à progression [12]. On n'observait pas de différence en termes de taux de réponse (26 %) ou de taux de survie à 1 an (environ 60 %) ni dans la fréquence des EI : 9 % d'EI sévères liés au traitement. Les EI les plus fréquents quel que soit le grade, étaient : fatigue (33-37 %), prurit (19-26 %), rash (18 %). La fréquence des pneumopathies interstitielles était inférieure à 1 %. Seulement 18 % des patients étaient porteurs de mutation BRAF, ce qui rend toute interprétation de l'efficacité chez ces patients difficile. Cette étude a permis la commercialisation aux États-Unis en septembre 2014 chez les patients réfractaires à l'ipilimumab.

6. Expression de PDL1 comme marqueur prédictif de réponse aux anti-PD1 ?

La première étude de phase I avec le nivolumab suggérait une association entre la réponse au traitement et l'expression de PDL1, le ligand de PD1, sur la tumeur. Même si cette association est retrouvée dans d'autres cancers (comme le cancer du poumon [13]), les derniers résultats dans le mélanome – présentés à l'ASCO 2014 – sont plus

mitigés, et il est improbable que cette expression PDL1 tumorale soit utilisée comme marqueur prédictif de réponse, car même si les patients répondeurs ont tendance à avoir une expression plus importante de PDL1, il existe un nombre non négligeable de patients qui répondent au traitement, même en l'absence de marquage PDL1. Des problèmes de seuil de de détection ou d'hétérogénéité de l'expression au sein de la tumeur peuvent expliquer ces résultats. D'autres paramètres, comme l'infiltrat cellulaire T CD8+ de la tumeur, pourraient également être associés à une réponse sous anti-PD1 [14].

7. Accès des anti-PD1 après échec des BRAFi, sans passer par la case "ipilimumab": cadeau de Noël 2014 !

Depuis la disponibilité des anti-PD1 en ATU en juillet 2014 (indiqués chez les patients en échec d'ipilimumab), les patients français BRAF mutés se sont vus systématiquement refuser pendant 6 mois l'accès direct aux anti-PD1, partant du principe qu'ils devaient avoir reçu d'abord de l'ipilimumab, alors que l'accès à l'ipilimumab leur était refusé du fait de leur statut mutationnel (position française exclusive). Depuis fin décembre 2014, les prescripteurs d'anti-PD1 ont reçu l'autorisation de prescrire les anti-PD1 après échec des BRAFi, faisant gagner un temps précieux à des patients métastatiques, et épargnant à la collectivité le poids financier d'un traitement par ipilimumab (80 000 à 100 000 euros les quatre perfusions, suivant le poids du patient), d'autant qu'actuellement un des deux anti-PD1 est délivré gratuitement en ATU.

Thérapies ciblées

1. Vemurafenib : extension de l'étude pivot BRIM3

Le vemurafenib (Zelboraf) est le premier BRAF inhibiteur disponible

depuis 2011, sur la base d'une amélioration de la survie démontrée par rapport à la dacarbazine (étude BRIM3) chez 675 patients métastatiques porteurs d'une mutation BRAF naïfs de traitement. Une mise à jour des données de tolérance et d'efficacité est publiée, avec une médiane de suivi de 12,5 mois. Un *cross-over* était tardivement accepté en cours d'essai, et seulement 25 % des patients ayant progressé sous dacarbazine ont pu accéder au vemurafenib [15]. Dans le bras vemurafenib, la médiane de survie globale était de 13,5 mois (HR 0,70) et la médiane de survie sans progression était de 6,9 mois, soit des chiffres un peu inférieurs à l'analyse précédente (effet du *cross-over* probable). Les chiffres étaient sensiblement identiques pour les mutations V600E ou V600K (8,6 % des patients), alors que la plupart des autres études semblent montrer un plus mauvais pronostic et une moins bonne efficacité des BRAFi en cas de mutation V600K. La fréquence des EI était également actualisée (**tableau II**), avec notamment un taux de CEC de 19 %.

2. Vemurafenib : que nous apportent les études "dans la vraie vie" ?

Les données issues de programme d'ATU ou d'utilisation "dans la vraie vie" nous permettent d'avoir des informations supplémentaires de tolérance, mais aussi dans des situations généralement exclues des essais thérapeutiques pivots.

Ainsi, une vaste étude multicentrique portant sur plus de 3 200 patients, traités par vemurafenib entre 2011 et 2013, retrouve un profil de tolérance assez proche de celui des essais cliniques (**tableau II**). Toutefois, on notait une fréquence moins grande des carcinomes cutanés (14 % contre 26 et 19 % dans les essais BRIM2 et BRIM3), de la toxicité hépatique et de la diarrhée (effet de sous-déclaration ?). La durée médiane de traitement était de 5,6 mois, et les taux de réponses étaient moins bons que ceux de BRIM3 (réponse objective 34 % contre 57 %), ce qui n'est pas surprenant compte tenu de l'inclusion de patients avec facteurs pronostiques péjoratifs (23 % de métastases cérébrales, 50 % de

	Phase III BRIM3 (Mc Arthur <i>et al.</i> 2014) n = 337		ATU/vraie vie (Larkin <i>et al.</i> 2014) n = 3 222	
	Tous grades	Grades 3 ou 4	Tous grades	Grades 3 ou 4
Rash	32 %	6 %	49 %	5 %
Arthralgies	50 %	6 %	39 %	3 %
Fatigue	43 %	3 %	34 %	3 %
Photosensibilité	37 %	4 %	31 %	2 %
Alopécie	?		26 %	< 1 %
Nausées	36 %	2 %	19 %	1 %
Diarrhée	28 %	1 %	16 %	< 1 %
Toxicité hépatique	25 %	11 %	13 %	5 %
Hyperkératose plantaire	?		19 %	< 1 %
Papillomes	28 %	< 1 %	15 %	
Carcinomes/KA	19 %		14 %	

TABEAU II : Fréquence des principaux effets indésirables sous vemurafenib dans l'essai pivot BRIM3 et dans la vraie vie.

Pub SKIN CHEKER

patients prétraités, 10 % de patients avec ECOG PS $\geq$ 2). Toutefois, la médiane de survie sans progression (5,6 mois) et la survie globale (12 mois) étaient proches de celles de BRIM3 [16].

En 2013, l'arrivée du concurrent dabrafenib (Tafinlar), aux résultats globalement similaires (quoiqu'ayant un profil de toxicité légèrement différent), a permis à l'ANSM de faire réduire de plus de 20 % le prix du Zelboraf dont le coût de traitement mensuel devient, depuis début janvier 2015, plus proche de celui du Tafinlar (aux alentours de 7 100 €).

3. Vemurafenib et métastases cérébrales : peu de données prospectives

Les patients avec métastases cérébrales étaient exclus de l'étude pivot du vemurafenib (BRIM3). Le dabrafenib a fait l'objet d'une évaluation spécifique dans les métastases cérébrales, montrant des taux de réponses variables suivant si les patients étaient naïfs ou déjà traités au plan cérébral, et du type de mutation (moins efficace sur les mutations V600K que V600E). Le taux de réponse objective (CR + PR) était de 39 % pour les patients V600E naïfs et de 31 % pour les patients déjà traités au niveau cérébral. La survie globale était de 8 mois et la survie sans progression de 4 mois pour les patients V600E mutés.

Une étude ouverte bicentrique portant sur 24 patients BRAF muté traités par vemurafenib, avec atteinte cérébrale (assez sévères car en échec d'au moins un traitement cérébral et sous corticostéroïdes), rapporte une survie sans progression médiane de 3,9 mois, une survie médiane de 5,3 mois, un taux de réponse partielle intracrânienne de 42 % et une stabilité dans 38 % [17].

Une étude de phase II présentée au congrès SMR (*Society for Melanoma Research*) en 2013 et aux JDP en 2014, portant sur 146 mélanomes avec atteinte

cérébrale traités par vemurafenib en ouvert, a montré des taux de réponses intracrâniennes objectives de 18 à 20 %, suivant si les patients étaient naïfs ou non de traitement cérébral, avec une médiane de survie de 6,4 mois. Plusieurs études de phase II sur l'intérêt de BRAFi ou de combinaison BRAFi + MEKi dans les métastases cérébrales sont en cours.

4. BRAF inhibiteurs compatibles avec la radiochirurgie stéréotaxique ?

Des cas de nécroses post-radicales survenues chez des patients sous BRAFi, traités essentiellement par radiothérapie conventionnelle, ont été décrits. La demi-vie du vemurafenib étant relativement longue, suspendre ce traitement 15 jours avant et après les séances d'irradiation revient à faire une pause substantielle dans le traitement systémique. Plusieurs articles vont dans le sens de l'absence de surtoxicité chez des patients sous BRAFi recevant un traitement par radiochirurgie stéréotaxique pour métastases cérébrales [18, 19]. Des essais cliniques d'association BRAFi + radiochirurgie stéréotaxique sont également en cours.

5. Toxicité oculaire du vemurafenib

Une revue des effets indésirables oculaires survenus sous vemurafenib, dans les essais de phase I, II et III dans le mélanome métastatique (n = 568), rapporte une fréquence d'EI oculaires de 22 %, les plus fréquents étant l'uvéite (4 %), la conjonctivite (2,8 %) et la sécheresse oculaire (2 %), compatibles avec la poursuite du traitement. Le mécanisme reste inconnu : stimulation immunitaire, libérations d'antigènes communs entre le mélanocyte et la choroïde [20] ?

6. Thérapies ciblant BRAF : combinaison versus monothérapie = 3 à 0 !

L'avènement des thérapies ciblées dans le mélanome avec l'arrivée du vemurafenib en 2011 a profondément changé

le paysage thérapeutique, mais le développement de résistance généralement au bout de 6 à 8 mois de traitement a conduit à proposer des associations de thérapies ciblées pour agir à différents niveaux de la voie de signalisation des MAP kinases. Trois études majeures de phase III, évaluant des combinaisons de thérapies ciblées en première ligne pour des mélanomes de stade III/IV BRAF mutés, ont été rendues publiques en 2014. Les designs étaient similaires et les populations globalement comparables à quelques différences près. Ces trois études démontrent la supériorité de l'association BRAFi + MEKi *versus* BRAFi, en termes de taux de réponse (majoration de plus de 10 %) et de maintien de la réponse (doublement de la médiane de durée de réponse), avec toutefois des modifications notables des profils de tolérance (*tableau III*).

L'étude COMBI-D, portant sur 423 patients mutés V600K/E, a comparé en première ligne l'association dabrafenib (BRAFi) + trametinib (MEKi) *versus* dabrafenib + placebo en double aveugle [21]. L'objectif principal a été atteint, avec une médiane de 9,3 mois de survie sans progression (SSP) pour la combinaison contre 8,8 pour le dabrafenib seul (HR 0,75 soit une réduction du risque de progression/décès de 25 %), la différence étant bien plus marquée dans le sous-groupe avec LDH élevées. Les taux de réponses sous combinaison étaient également significativement supérieurs : 67 % contre 51 % dont 10 % de réponses complètes. Avec un suivi médian de 9 mois, les données de survie globale sont immatures, et risquent d'être perturbées par le *cross-over* secondairement autorisé du fait de la supériorité de la combinaison. Comme observé chez la souris et dans les études de phase I/II, la combinaison réduisait notablement les hyperproliférations (papillomes, kératoacanthomes, carcinomes et hyperkératoses plantaires), mais la fréquence de certains EI a été notablement augmentée, notamment fièvre (51 %), frissons

PATHOLOGIES TUMORALES CUTANÉES

	COMBI-D		COMBI-V		coBRIM	
Source	Long <i>et al. NEJM</i> 2014		Robert <i>et al. NEJM</i> 2014		Larkin <i>et al. NEJM</i> 2014	
Phase	III		III		III	
Promoteur	GSK		GSK		ROCHE	
Agent	D	D + T	V	D + T	V	V + C
Nombre de patients	212	211	352	352	248	247
Réponses complètes + partielles	51 %	67 %	51 %	64 %	45 %	68 %
Réponses complètes	9 %	10 %	8 %	13 %	4 %	10 %
SSP (mois)	8,8	9,3	7,3	11,4	6,2	9,9
HR P/D	0,75		0,56		0,51	
HR SG	0,63		0,69		0,65	
Arrêt pour effets secondaires	5 %	9 %	12 %	13 %	12 %	13 %
Caractéristiques population						
V600E	85 %		90 %		70 %	
V600K	15 %		10 %		10-13 %	
M1C	66 %		61 %		60 %	
LDH > N	35 %		33 %		56 %	
LDH ≤ N	65 %		67 %		44 %	
Pas d'atteinte viscérale	26 %				22 %	

TABEAU III : Résultats et caractéristiques des populations des trois essais de combinaisons BRAFi + MEKi dans le mélanome métastatique. D : dabrafenib ; T : tramétinib ; V : vemurafenib ; C : cobimétinib ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; HR : *hazard ratio*.

(30 %) et hypertension artérielle (22 %), mais sans signal d'alarme ophtalmologique. Ces résultats ont permis l'AMM de la combinaison aux États-Unis en janvier 2014.

L'étude COMBI-V, portant sur 704 patients, a comparé en ouvert l'association dabrafenib (BRAFi) + tramétinib (MEKi) au vemurafenib [22]. L'objectif principal étant atteint au moment de

l'analyse intermédiaire (différence de survie globale en faveur de la combinaison avec un HR 0,69), l'étude a été prématurément arrêtée, et les patients sous vemurafenib ont eu accès à la combinaison. Le SSP sous combinaison était de 11,4 mois contre 7,3 sous vemurafenib (HR 0,56) et, là encore, les taux de réponses étaient supérieurs pour l'association : 64 % contre 51 % (13 % de RC sous combinaison). La durée médiane

de réponse était quasiment doublée : 13,8 contre 7,5 mois. Côté tolérance, on observait les mêmes différences que dans l'étude précédentes avec toutefois :
– plus de nausées et de baisse de la fraction d'éjection ventriculaire pour la combinaison ;
– plus de photosensibilité, arthralgies, rash et alopecie dans le groupe vemurafenib.

Enfin, l'étude coBRIM, portant sur 495 patients naïfs, a comparé en aveugle l'association vemurafenib (BRAFi) + cobimétinib (MEKi) au vemurafenib + placebo [23]. La SSP était de 9,9 mois pour la combinaison contre 6,2 pour le vemurafenib (HR à 0,51). Les taux de réponse globale étaient de 68 % contre 45 % pour la monothérapie (dont 10 % de RC pour la combinaison et 4 % pour la monothérapie). Là encore, les données de survie sont immatures. Les EI plus fréquemment observés dans la combinaison étaient : rétinoopathies séreuses, diarrhées et nausées, photosensibilité, élévation des transaminases et des CPK

7. Mélanomes choroïdiens et thérapie ciblée anti-MEK : résultats très modestes

Les mélanomes choroïdiens ont un pronostic et un profil moléculaire différents des mélanomes cutanés (80 % de mutations GNAQ ou GNA11), et sont donc généralement exclus des essais thérapeutiques. Un essai randomisé portant sur plus de 100 patients atteints de mélanomes choroïdiens a comparé l'efficacité d'un MEKi, le selumétinib à une chimiothérapie standard (dacarbazine ou témozolomide), avec possibilité de *switch* par selumétinib pour les patients ayant progressé sous chimiothérapie [24]. La médiane de survie sans progression était de 7 semaines pour la chimiothérapie *versus* 15,9 semaines pour le selumétinib, mais sans différence significative en termes de survie globale (9,1 mois pour la chimiothérapie et 11,8 mois pour le selumétinib ; $p = 0,09$), même si la fré-

quence des réponses partielles était plus importante sous selumetinib (14 %) que sous chimiothérapie (0 %).

8. L'avenir : combinaisons ou traitements séquentiels ?

Dès l'arrivée du vemurafenib en 2011, l'espoir de combiner les avantages respectifs des BRAFi (efficacité rapide) et de l'immunothérapie (durabilité de la réponse) a motivé plusieurs essais cliniques d'association. Malheureusement, certains d'entre eux ont dû être arrêtés prématurément pour surtoxicité (hépatique, colique, etc.). Toutefois, avec l'arrivée des anti-PD1 et leur meilleur profil de tolérance par rapport aux anti-CTLA4, l'intérêt des combinaisons ou de traitements séquentiels est relancé [25].

9. Injections intralésionnelles de rose Bengale : un nouveau partenaire pour les combinaisons ?

De nouvelles thérapeutiques intralésionnelles sont en train d'émerger dans le mélanome, montrant le plus souvent une bonne tolérance et une potentielle action sur des lésions à distance. Parmi ces agents, le rose Bengale (PV-10) est un colorant initialement utilisé en ophtalmologie qui a montré une action antitumorale par voie intralésionnelle [26]. Dans une étude de phase I portant sur 26 métastases de mélanome, on observait 36 % de réponses complètes, 12 % de réponses partielles et 28 % de stabilité, ainsi que des réponses sur des lésions non injectées (*bystander responses*), probablement par un mécanisme d'action immunologique. Dans une étude de phase II portant sur 80 patients atteints de mélanome (y compris des stades IV), le taux de réponse sur les lésions injectées était de 49 % et de 37 % sur les lésions non injectées. La tolérance de ces traitements locaux est bonne et l'association à d'autres traitements systémiques, notamment immunothérapie, est une perspective intéressante en cours de développement.

Carcinomes

1. Chirurgie supérieure à l'imiquimod dans les CBC superficiels et nodulaires

Une étude multicentrique randomisée britannique, non promue par l'industrie pharmaceutique, a comparé l'efficacité de l'imiquimod à la chirurgie dans 501 CBC superficiels ou nodulaires, non récidivés et situés en zone non à risque [27]. L'imiquimod était appliqué quotidiennement pendant 6 semaines dans les formes superficielles et pendant 12 semaines dans les formes nodulaires. À 3 ans, la chirurgie (marges de 4 mm) permettait un succès dans 98 % des cas contre 84 % avec l'imiquimod (81,8 % pour les CBC nodulaires et 85,1 % pour les CBC superficiels), sans différence retrouvée en termes de résultat cosmétique selon l'avis du patient. La chirurgie reste bien le *gold standard* dans ces formes de CBC à risque faible.

2. Sonidegib : l'autre inhibiteur de Hedgehog dans les CBC

Impliquée dans la physiopathologie du carcinome basocellulaire (CBC), la voie de signalisation Hedgehog (Hh) est la cible de thérapies ciblées orales. Cette voie joue un rôle clé dans l'embryogenèse de différents tissus (cerveau, os, muscles). Le vismodegib est le premier inhibiteur de Hh (Hhi) à avoir obtenu l'AMM en 2013 dans les CBC localement avancés (CBCla) ou métastatiques, sur la base de taux de réponse objective (pour les CBCla) variant de 43 % (dans l'étude ERIVANCE) à 57 % (dans l'étude STEVIE).

Le sonidegib (anciennement LDE225) est un autre Hhi dont les résultats de phase I ont été publiés cette année. Cette étude d'escalade de doses portant sur 103 patients atteints de tumeurs solides (dont 16 CBC) confirme le profil de tolérance des autres Hhi : crampes, élévation des CPK (32 % toutes doses

confondues), dysgueusie, anorexie, nausées, fatigue, alopecie. Le taux de réponses partielles dans les CBC était de 37,5 % [28]. Lors du congrès de l'ASCO 2014, ont été présentés les résultats de l'étude de phase II comparant l'efficacité de deux doses de sonidegib (200 mg/j *versus* 800 mg/j) chez 194 CBC localement avancés (CBCla) et 34 CBC métastatiques. Pour les CBCla, le taux de réponse objective (RP + RC) était de 45 % dans le bras 200 mg/j et de 35 % dans le bras 800 mg/j. Les taux de réponse objectivée étaient moindres dans la population CBC métastatiques (respectivement 15 % et 17 %).

3. Cas de carcinomes épidermoïdes "explosifs" sous Erivedge

Depuis la commercialisation de l'Erivedge aux États-Unis en 2012 et en Europe en 2013, plusieurs publications font état de cas de carcinomes épidermoïdes survenus sous traitement par Erivedge (CBC ne relevant pas de la chirurgie). Les CEC et les CBC partageant comme facteurs de risques l'âge et les antécédents d'exposition solaire, ces descriptions peuvent ne pas paraître significatives, mais plusieurs cas de CEC explosifs sous Erivedge sont survenus dont un cas publié cette année par nos confrères lyonnais [29]. Même si l'imputabilité du vismodegib n'est pas encore élucidée, il paraît nécessaire de rester vigilants et de biopsier toute lésion qui n'évoluerait pas favorablement sous vismodegib, tout comme il est recommandé de rebiopsier un CBC avant la mise en route du traitement.

4. Kératoses actiniques : PTD mieux que Solaraze !

200 patients atteints de kératoses actiniques (KA) du visage ou du scalp étaient traités soit par photothérapie dynamique (PTD), soit par Solaraze (90 jours), dans une étude monocentrique italienne randomisée [30]. En cas de persistance de KA dans le bras PTD

PATHOLOGIES TUMORALES CUTANÉES

(soit 42 % des cas), une deuxième séance à 3 mois était réalisée. Au jour 90, on observait 68 % de patients avec réponse complète sous PTD *versus* 27 % sous Solaraze. L'analyse par lésions, ajustée sur le grade des KA, montrait un taux de réponse complète de 86 % pour la PTD *versus* 52 % pour le Solaraze. Les résultats à 1 an étaient inférieurs : 56 % de lésions en réponse complète pour la PTD contre 21 % pour le Solaraze. Ces résultats sont assez concordants avec les résultats existants, et les faibles performances du Solaraze étaient déjà pointées dans la revue de la *Cochrane Library* publiée en 2012.

Bibliographie

- LI WQ, QURESHI AA, ROBINSON KC *et al.* Sildenafil Use and Increased Risk of Incident Melanoma in US Men: A Prospective Cohort Study. *JAMA Intern Med*, 2014;174:964.
- GRANGE F, WORONOFF AS, BERA R *et al.* Efficacy of a general practitioner training campaign for early detection of melanoma in France. *Br J Dermatol*, 2014;170:123-129.
- MORTON DL, THOMPSON JF, COCHRAN AJ *et al.* Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med*, 2014;370:599-609.
- BALCH CM, THOMPSON JF, GERSHENWALD JE *et al.* Age as a Predictor of Sentinel Node Metastasis among Patients with Localized Melanoma: An Inverse Correlation of Melanoma Mortality and Incidence of Sentinel Node Metastasis Among Young and Old Patients. *Ann Surg Oncol*, 2014;21:1075-1081.
- LEBBE C, WEBER JS, MAIO M *et al.* Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann Oncol*, 2014;25:2277-2284.
- DEL VECCHIO M, DI GUARDO L, ASCIERTO PA *et al.* Efficacy and safety of ipilimumab 3mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *Eur J Cancer*, 2014;50:121-127.
- SNYDER A, MAKAROV V, MERGHOUB T *et al.* Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med*, 2014;371:2189-2199.
- ACKERMAN A, KLEIN O, McDERMOTT DF *et al.* Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors: Sequencing of Melanoma Therapies. *Cancer*, 2014;120:1695-1701.
- ANSELL SM, LESOKHIN AM, BORRELLO I *et al.* PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*, 2015;372:311-319.
- TOPALIAN SL, SZNOL M, McDERMOTT DF *et al.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 2014;32:1020-1030.
- ROBERT C, RIBAS A, BRADY B *et al.* Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*, 2015;372:320-330.
- ROBERT C, RIBAS A, WOLCHOK JD *et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*, 2014;384:1109-1117.
- HERBST RS, SORIA JC, KOWANETZ M *et al.* Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*, 2014;515:563-567.
- TUMEH PC, HARVIEW CL, YEARELY JH *et al.* PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*, 2014;515:568-571.
- McARTHUR GA, CHAPMAN PB, ROBERT C *et al.* Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*, 2014;15:323-332.
- LARKIN J, DEL VECCHIO M, ASCIERTO PA *et al.* Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol*, 2014;15:436-444.
- DUMMER R, GOLDINGER SM, TURTSCHI CP *et al.* Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: Final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer*, 2014;50:611-621.
- GAUDY-MARQUESTE C, CARRON R, DELSANTI C *et al.* On demand Gamma-Knife strategy can be safely combined with BRAF inhibitors for the treatment of melanoma brain metastases. *Ann Oncol*, 2014;25:2086-2091.
- AHMED KA, FREILICH JM, SLOOT S *et al.* LINAC-based stereotactic radiosurgery to the brain with concurrent vemurafenib for melanoma metastases. *J Neurooncol*, 2015;122:121-126. doi: 10.1007/s11060-014-1685-x. Epub 2014 Dec 18.
- CHOE CH, McARTHUR GA, CARO I *et al.* Ocular Toxicity in BRAF Mutant Cutaneous Melanoma Patients Treated With Vemurafenib. *Am J Ophthalmol*, 2014;158:831-837.e2.
- LONG GV, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H *et al.* Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*, 2014;371:1877-1888.
- ROBERT C, KARASZEWSKA B, SCHACHTER J *et al.* Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*, 2015;372:30-39.
- LARKIN J, ASCIERTO PA, DRÉNO B *et al.* Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med*, 2014;371:1867-1876.
- CARVAJAL RD, SOSMAN JA, QUEVEDO JF *et al.* Effect of Selumetinib vs Chemotherapy on Progression-Free Survival in Uveal Melanoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2014;311:2397.
- ANTONIA SJ, LARKIN J, ASCIERTO PA. Immunology Combinations: A Review of Clinical Experience and Future Prospects. *Clin Cancer Res*, 2014;20:6258-6268.
- ROSS MI. Intralesional therapy with PV-10 (Rose Bengal) for in-transit melanoma: Therapies for Melanoma. *J Surg Oncol*, 2014;109:314-319.
- BATH-HEXTALL F, OZOLINS M, ARMSTRONG SJ *et al.* Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2014;15:96-105.
- RODON J, TAWBI HA, THOMAS AL *et al.* A Phase I, Multicenter, Open-Label, First-in-Human, Dose-Escalation Study of the Oral Smoothed Inhibitor Sonidegib (LDE225) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*, 2014;20:1900-1909.
- POULALHON N, DALLE S, BALME B *et al.* Fast-Growing Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in a Patient Treated with Vismodegib. *Dermatol Basel Switz*, 2015;24:230:101-104. Epub 2015 Jan 24.
- ZANE C, FACCHINETTI E, ROSSI MT *et al.* A randomized clinical trial of photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate vs. diclofenac 3% plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol*, 2014;170:1143-1150.

Conflits d'intérêts : • Dr S. Monestier-Gasmi : consultante ou inscription congrès pour BMS, Roche, GSK, MSD; essais cliniques pour BMS, Roche-Genentech, GSK, Amgen, Novartis, MSD, Merck-Serono, AstraZeneca. • Pr J.-J. Grob : Merck, BMS, Roche, GSK, Novartis, Amgen (Ad Board et lecturer). • Dr C. Gaudy-Marqueste : consultante ou congrès pour BMS et Roche; essais cliniques pour BMS, Roche-Genentech, GSK, Amgen, Novartis, MSD, Merck-Serono, AstraZeneca. • Pr M.-A. Richard : consultante : GSK, Pfizer, Lilly, Novartis, AbbVie, Expanscience, LEO Pharma; orateur pour La Roche-Posay, GSK, Pfizer, AbbVie, LEO Pharma.

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?



→ H. AUBERT

Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU, NANTES.

Ce *Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?* est une sélection des articles parus en 2014 dans le domaine de la dermatologie pédiatrique qui m'ont paru les plus importants.

Maladies infectieuses

1. La gale

La gale a été en 2014 au cœur de la pratique quotidienne des dermatologues de par sa fréquence chez l'adulte comme chez l'enfant, et des difficultés thérapeutiques actuelles qui, probablement, devraient s'améliorer prochainement avec l'AMM de la perméthrine topique. Dans la littérature, cette étude française multicentrique réalisée de 2010 à 2011 rapporte les différents phénotypes cliniques de la gale en fonction de l'âge. On retient que les nourrissons et les enfants ont une atteinte de la face et du cuir

chevelu plus fréquente que les adultes. Un mauvais traitement de ces lésions pourrait expliquer le taux de rechute plus important constaté chez les moins de 15 ans. Cette étude confirme la localisation fréquente des lésions au niveau palmaire, mais surtout plantaire, chez les moins de 2 ans [1].

Concernant le traitement, une autre étude française, rétrospective et monocentrique, rapporte l'efficacité et la tolérance de l'ivermectine chez les nourrissons de moins de 15 kg (l'AMM de l'ivermectine étant à partir de 15 kg). Cette étude rapporte l'utilisation de l'ivermectine à la dose de 200 µg/kg, avec une deuxième dose à 14 jours chez des nourrissons de moins de 15 kg et de moins de 2 ans en échec de deux traitements locaux. 80 % des enfants étaient guéris à 3 mois ; la tolérance du traitement était bonne [2].

2. Pied-main-bouche

Dans cette étude française prospective, réalisée de 2010 à 2012, 89 enfants atteints de syndrome pied-main-bouche ont pu bénéficier d'une analyse virale avec génotypage. Alors que plusieurs séries rapportent une infection à Coxsackie virus A6, cette étude montre que des éruptions très étendues peuvent également être liées à CVA16. La clinique de l'éruption et son extension ne permettent pas de préjuger du sérotype viral. Seule une atteinte péribuccale est davantage significativement associée à une infection à CVA6 [3].

3. Vaccination VZV

La vaccination des enfants contre la varicelle a été diffusée aux États-Unis depuis

1995. Une augmentation des cas de varicelle chez les adolescents et les adultes – groupes d'âge où cette infection est potentiellement plus sévère – pouvait être redoutée.

Cinq phases d'une étude épidémiologique (1994, 2000, 2003, 2006 et 2009) ont été réalisées afin d'analyser les modifications de l'épidémiologie des cas de varicelle dans un centre aux États-Unis. Quinze ans après la mise en place de la vaccination VZV, le nombre de cas de varicelle a été diminué de 90 à 95 % sans augmentation constatée de cas parmi les groupes de patients plus âgés [4].

4. Hypomélanose éruptive : une nouvelle éruption virale de l'enfant

Les auteurs de cette étude rapportent 9 cas d'enfants ayant présenté des lésions à type de macules hypopigmentées sans érythème ni squames, rapidement après des symptômes viraux de type catarrhe oculo-nasale (entre 5 jours et 2 semaines). Les lésions étaient monomorphes, à type de petites macules hypopigmentées, touchant essentiellement les membres. Dans tous les cas, les lésions étaient spontanément résolutes en 2 à 8 semaines. L'histologie réalisée dans certains cas montrait un infiltrat inflammatoire dermique non spécifique. Les auteurs distinguent cette éruption des diagnostics différentiels comme *pityriasis alba*, *pityriasis versicolor*, hypomélanose en gouttes, hypopigmentation post-inflammatoire. La disposition des lésions rappelle celle du syndrome de Gianotti-Crosti. Les auteurs concluent que cette hypomélanose éruptive est une nouvelle éruption paravirale [5].

Dermatoses inflammatoires

1. Pelade

Peu de traitements sont efficaces dans la pelade, et les études randomisées prospectives sont rares, particulièrement chez l'enfant. Le clobétasol propionate est un dermocorticoïde d'activité très forte, déjà utilisé communément dans la pelade de l'enfant par extension des données disponibles chez l'adulte. Cette étude canadienne, réalisée chez 41 enfants atteints de pelade, analyse l'efficacité et la tolérance du clobétasol propionate 0,05 % (dermocorticoïde très fort) comparé à l'hydrocortisone 1 % (dermocorticoïde faible) sur 24 semaines (deux cycles de traitement de 6 semaines). Cette étude conclut à une efficacité supérieure du clobétasol propionate 0,05 % avec une réduction de la surface de la pelade plus importante dans ce groupe de patients, et à une bonne tolérance (les dosages du cortisol urinaire étaient similaires dans les deux groupes) [6].

2. Morphées

Dans cette étude à propos de 114 enfants atteints de morphées, les deux paramètres associés à des atteintes extracutanées (ostéotendineuses ou neurologiques) en analyse multivariées étaient un âge d'apparition avant 10 ans et une forme linéaire de morphée. Dans ces cas, les auteurs insistent sur l'intérêt d'un traitement systémique afin de prévenir ces complications [7].

3. Un nouveau syndrome auto-inflammatoire : le SAVI

Les auteurs ont analysé le gène *TMEM173* chez 6 patients présentant un tableau clinique similaire associant syndrome inflammatoire précoce, vasculopathie avec atteinte des extrémités (lésions violacées des doigts, orteils, joues, nez et oreilles) et une atteinte pulmonaire interstitielle.

La non-réponse à un traitement par anti-IL1 et la mise en évidence d'une signature interféron dans le sang chez 1 patient a conduit les auteurs à analyser le gène *TMEM173* codant pour la protéine STING (*Stimulator of interferon genes*). Une mutation autosomique dominante dans l'exon 5 de ce gène a été mise en évidence chez ces 6 enfants. Les auteurs ont baptisé ce nouveau syndrome SAVI (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*) [8]. Ce nouveau syndrome élargit le spectre des interféronopathies.

4. Les dermites du siège

Cette revue de la littérature (réalisée par un industriel Johnson et Johnson) étudie l'impact des procédures de nettoyage, bain et utilisation de topiques sur la prévention et la sévérité des dermites du siège de l'enfant [9].

Cette revue systématique de la littérature a retenu 13 études. Il en ressort que concernant le nettoyage, les lingettes, l'eau pure ou le gant de toilette sont aussi bien tolérés et aussi efficaces les uns que les autres. Concernant les topiques, il n'y a pas dans la littérature d'études confirmant la supériorité des topiques à base d'oxyde de zinc ou de vaseline *versus* pas de topique. L'ajout de vitamine A ne diminue pas la survenue de dermite du siège.

Au total, peu de données sont disponibles dans la littérature sur les soins du siège à réaliser pour la prévention de la dermite du siège.

La dermatite atopique

1. Émollients et prévention primaire

À ce jour, plusieurs études avaient montré que l'application d'émollients pouvait diminuer la fréquence des poussées et avait donc une action de prévention secondaire, en reformant une couche

lipidique et renforçant ainsi la barrière cutanée (action théorique).

La recherche actuelle dans la dermatite atopique (DA) porte sur les nouvelles thérapeutiques et sur la prévention primaire. Les pistes actuelles pour la prévention primaire sont les probiotiques et les émollissants chez les sujets à risque. L'application d'émollients chez les nouveau-nés à risque en prévention primaire diminuerait-elle la survenue d'un eczéma en renforçant la barrière cutanée et diminuant ainsi la sensibilisation à travers la peau ? Ce concept a été démontré par deux études en 2014.

La première étude est japonaise, prospective, randomisée sur 118 enfants. L'application d'un émollissant une fois par jour pendant 32 semaines chez des nourrissons à risque diminue de 32 % le risque de survenue d'une DA à la 32^e semaine [10]. La seconde étude est anglaise. L'application d'un émollissant une fois par jour chez des nourrissons à risque dans cette dernière étude réduit de 50 % le risque de survenue d'une DA à 6 mois [11].

2. Traitement proactif par *wet wrapping*

La technique de *wet wrapping* ou bandages humides a montré son efficacité dans le traitement des poussées de DA. Cet article néerlandais étudie l'efficacité et la tolérance des bandages humides avec un dermocorticoïde dilué dans la DA sévère de l'enfant en traitement proactif (traitement d'entretien visant à maintenir le résultat du traitement d'attaque et à diminuer le nombre de poussée) *versus wet wrapping* avec émollissant seul. Les auteurs ont inclus 39 enfants de 6 mois à 10 ans. Le traitement était réalisé tous les jours pendant 1 semaine puis 4 jours par semaine. La technique de *wet wrapping* avec dermocorticoïdes dilués permettait une réduction significative du SCORAD et de la qualité de vie par rapport aux *wet wrapping*.

DERMATOLOGIE PÉDIATRIQUE

ings avec émollient seul. Ce traitement était donc efficace et bien toléré, l'effet secondaire principal rapporté étant la survenue de folliculites [12].

Ce résultat reste à confirmer sur des effectifs plus grands et sur une plus longue période.

3. Dermatite atopique et allergie alimentaire

Le concept de sensibilisation, notamment alimentaire, à travers la peau des enfants dont la barrière cutanée est altérée (mutation filaggrine, dermatite atopique) avait été évoqué chez des enfants plus âgés ou sur des modèles animaux. Cette étude anglaise portant sur 619 nourrissons de 3 mois, allaités exclusivement au lait maternel, analyse le lien entre une mutation de la filaggrine, une altération de la barrière cutanée mesurée par la perte en eau transépidermique en peau saine, la présence d'une dermatite atopique et une sensibilisation alimentaire (*prick tests* pour le lait, l'œuf, le cabillaud, le blé, le sésame et l'arachide). Cette étude retrouve une corrélation entre la constatation d'une dermatite atopique, sa sévérité et une sensibilisation alimentaire, suggérant ainsi une sensibilisation alimentaire par les cellules présentatrices d'antigène cutanée chez les nourrissons allaités au lait maternel exclusivement. C'est donc bien en partie à travers la peau que les enfants atteints de DA se sensibilisent aux aliments [13].

4. Le fardeau de la DA

Peu d'études évaluent l'impact psychologique de la DA chez l'adolescent. Cette étude portant sur 3 775 enfants dont 9,7 % avaient de l'eczéma montre une association significative entre le fait d'avoir de l'eczéma et la présence d'idées suicidaires. L'eczéma était aussi associé à plus de problèmes de santé mentale. Il est donc essentiel d'aborder ses problématiques avec les adolescents atteints de dermatite atopique [14].

Cette étude portant sur 72 enfants atteints de DA et 32 contrôles analyse les perturbations du sommeil associées à la DA en étudiant la qualité du sommeil par polysomnographie, mesure des mouvements, dosage de dérivés urinaires de la mélatonine et des IgE. Elle montre que les enfants atteints de DA ont une période d'endormissement plus longue et un sommeil moins efficace, plus fragmenté. Les perturbations du sommeil sont corrélées à la sévérité de la DA et à une sécrétion plus faible de mélatonine chez les enfants atteints de DA [15].

Génodermatose

1. Épidermolyse bulleuse

Ce nouveau consensus est une mise à jour des recommandations diagnostiques et de la classification des épidermolyse bulleuses. En effet, depuis 2008, de nouveaux gènes et sous-types cliniques ont été identifiés. Cette classification introduit le concept de "pelure d'oignon", prenant en compte le type d'EB déterminé par le niveau de clivage, les caractéristiques phénotypiques, le mode de transmission, la protéine cible ainsi que le gène et sa mutation [16].

2. *Nævus spilus* : une nouvelle RASopathie

En 2013, une équipe londonienne montrait que les NC multiples associée à une mélanose neurocutanée sont dus à un phénomène de mosaïque par mutation postzygotique du codon 61 de *NRAS* au niveau d'une cellule progénitrice neuroectodermique. En 2014, plusieurs équipes se sont intéressées à la génétique des *nævus spilus*.

Une équipe américaine a mis en évidence une mutation activatrice du gène *HRAS* dans les *nævus spilus* de petite taille, aussi bien au niveau de la partie pigmentée tache café au lait que du *nævus* sus-jacent [17]. Des mutations

du gène *HRAS* avait déjà été mises en évidence dans certains hamartomes et *nævus* sébacés.

Dans un autre type de *nævus spilus* de plus grande taille correspondant à une large tache café au lait avec présence de *nævi* congénitaux en regard, qui contiennent à se développer après la naissance, l'analyse moléculaire de 17 *nævus* congénitaux de ce type *nævus spilus* a montré une mutation *NRAS* différente de celle retrouvée dans les autres types de *nævus* congénitaux. La même mutation était retrouvée sur la partie tache café au lait et sur les *nævus* en regard. Aucune mutation supplémentaire n'a été mise en évidence dans le *nævus* par rapport à la tache café au lait. Cette mutation n'était pas retrouvée dans le sang, ce qui est en faveur d'une mutation postzygotique en mosaïque. Les auteurs concluent que le risque de survenue d'un mélanome est le même que pour un autre type de *nævus* congénital [18].

Malformations vasculaires et hémangiomes

1. Aténolol versus propranolol dans le traitement des hémangiomes infantiles

Le propranolol est un bêtabloquant non cardiosélectif dont l'efficacité est largement démontrée dans le traitement des hémangiomes infantiles. Les auteurs de cette étude randomisée cherchent à savoir si l'aténolol qui est un bêtabloquant cardiosélectif ne serait pas aussi efficace mais mieux toléré que le propranolol. Malheureusement, il s'agit d'une étude de petite envergure (23 patients) qui ne montre pas de différence d'efficacité entre les deux traitements, et ne rapporte aucun effet indésirable dans les deux bras [19].

2. Traitement des granulomes pyogéniques par bêtabloquants

Les granulomes pyogéniques ou botryomycomes sont des tumeurs vasculaires

acquises bénignes mais qui peuvent se compliquer d'épisodes hémorragiques. Cette série de 7 cas montre l'efficacité d'un traitement par bêtabloquant : timolol topique (6 cas) ou propranolol oral (1 cas). Ce traitement permettait dans tous les cas le contrôle des saignements et une résolution complète de la lésion dans 2 cas [20].

3. Du nouveau dans les malformations capillaires de la face

Deux séries de malformations capillaires de la face ont été publiées en 2014. En 2013, la découverte d'une mutation du gène *GNAQ* dans les malformations capillaires du front associées à un syndrome de Sturge-Weber montrait que ces lésions étaient liées à un phénomène de mosaïque postzygotique.

Deux séries (une française de 66 patients [21] et une anglaise de 192 patients [22]) montrent que le risque de syndrome de Sturge-Weber est lié plus significativement aux malformations capillaires touchant l'hémiface ou la région frontale médiane pour la série française, et à toutes les malformations capillaires touchant le front au-dessus d'une ligne reliant le canthus externe à la partie supérieure de l'oreille pour la série britannique. Malgré ces quelques différences (sans doute liées au plus faible effectif de la série française), ces données soutiennent que les MC se développent selon le développement vasculaire embryonnaire de la face et non selon l'innervation par le nerf trijumeau. Ces observations sont cohérentes avec les données moléculaires publiées en 2013. La classification selon les trois branches du nerf trijumeau doit donc être abandonnée.

Concernant le traitement, une étude intéressante rapporte l'efficacité d'un traitement par rapamycine topique associé au laser vasculaire [23], alors que le timolol topique associé au laser vasculaire semble inefficace [24].

4. Traitement par aspirine des malformations veineuses

Les malformations veineuses (MV) peuvent être douloureuses et évolutives avec le temps. Cette étude rétrospective sur 17 patients atteints de MV traités par aspirine montre que ce traitement a permis une diminution de la douleur, des élancements et de l'œdème. Par ailleurs, la tolérance était bonne [25]. Ces données intéressantes doivent être confirmées par une étude prospective de plus grande envergure.

Proliférations lymphocytaires T cutanées de l'enfant

1. Le mycosis fongoïde (MF)

Le MF de l'enfant est caractérisé par la présentation initiale variable : plaque érythématosquameuse ou plaques infiltrées mais aussi et surtout une hypopigmentation, comme rapportée par ces deux séries importantes de mycosis fongoïde (MF) publiées en 2014. Les lésions hypopigmentées sont difficiles à différencier cliniquement d'un *pityriasis* lichénoïde chronique (PLC).

Une série américaine de 34 MF à début pédiatrique met en évidence des lésions hypopigmentées dans 53 % des cas, hyperpigmentées dans 29 % des cas et rose violacées dans 41 % des cas. 97 % des lésions étaient des stades I [26]. Le MF est une maladie chronique dont l'évolution est lente et peu agressive. Dans cette série, il était observé 25 % de rémission complète, 46 % de rémission partielle et 18 % de stabilité.

Dans une autre série de MF de Singapour, 91,3 % des MF étaient hypopigmentés au diagnostic, avec un PLC coexistant dans 3 cas, les lésions étant pour la plupart des stades I [27]. Dans la série asiatique, aucune progression n'était constatée. Ces données évolutives semblent rassurantes.

2. Papulose lymphomatoïde

Cette étude française rétrospective à propos de 25 cas de papulose lymphomatoïde de l'enfant montre une évolution plutôt rassurante de ces lésions avec, après un recul moyen de 10 ans, 44 % de rémission complète et aucun cas d'évolution vers un lymphome. L'association de ces lésions avec une infection virale non spécifique, dans 28 % des cas, un *pityriasis* lichénoïde chronique dans 36 % des cas, un infiltrat à éosinophile dans 44 % des cas, est en faveur d'une pathologie réactionnelle. Bien évidemment, un suivi régulier de ces enfants reste recommandé [28].

3. Psoriasis de l'enfant

L'association calcipotriol et bétaméthasone dipropionate (Daivobet) est largement prescrite en pratique chez l'enfant, mais peu de données dans la littérature sont disponibles sur l'utilisation pédiatrique de ce traitement local. Cette étude sur 73 enfants montre que ce traitement est efficace et bien toléré (en dehors de 4 cas d'apparition de vergetures chez des adolescents) [29].

4. Sirolimus et neurofibrome plexiforme

Les neurofibromes plexiformes (NP) sont communs au cours des neurofibromatoses de type 1. Ces tumeurs bénignes des gaines nerveuses peuvent être associées à des douleurs ou à des phénomènes compressifs. L'équipe de Mondor rapporte 3 cas d'enfants de 8, 16 et 17 ans atteints de NF1 avec des NP douloureux ou menaçant traités par sirolimus. Ce traitement a permis une stabilisation de la taille des lésions et une réduction de la douleur [30].

5. Myofibromatose infantile

La myofibromatose infantile est une tumeur rare, rencontrée chez l'enfant, à type de nodules fermes couleur chair

DERMATOLOGIE PÉDIATRIQUE

ou brun violacé. Cette série française en rapporte 28 cas. Les lésions sont congénitales pour 64 % d'entre elles, uniques dans 50 % des cas, multicentriques dans 39 % des cas, avec atteinte des tissus sous-cutanés ou musculosquelettiques. La forme généralisée est également rapportée. La forme solitaire peut être traitée chirurgicalement ; la forme multicentrique est d'évolution favorable dans la majorité des cas [31].

Bibliographie

1. BORALEVI F, DIALLO A, MIQUEL J *et al.* Clinical phenotype of scabies by age. *Pediatrics*, 2014;133:e910-e916.
2. BÉCOURT C, MARGUET C, BALGUERIE X *et al.* Treatment of scabies with oral ivermectin in 15 infants: a retrospective study on tolerance and efficacy. *Br J Dermatol*, 2013;169:931-933.
3. HUBICHE T, SCHUFFENECKER I, BORALEVI F *et al.* Dermatological Spectrum of Hand, Foot and Mouth Disease from Classical to Generalized Exanthema. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:e92-e98.
4. BAXTER R, RAY P, TRAN TN *et al.* Long-term Effectiveness of Varicella Vaccine: A 14-Year, Prospective Cohort Study. *Pediatrics*, 2013;131:e1389-e1396.
5. ZAWAR V, BHARATIA P, CHUH A. Eruptive hypomelanosis: a novel exanthem associated with viral symptoms in children. *JAMA Dermatol*, 2014;150:1197-1201.
6. LENANE P, MACARTHUR C, PARKIN PC *et al.* Clobetasol Propionate, 0.05%, vs Hydrocortisone, 1%, for Alopecia Areata in Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2014;150:47.
7. PEQUET MS, HOLLAND KE, ZHAO S *et al.* Risk factors for morphea disease severity: a retrospective review of 114 paediatric patients. *Br J Dermatol*, 2014;170:895-900.
8. LIU Y, JESUS AA, MARRERO B *et al.* Activated STING in a Vascular and Pulmonary Syndrome. *N Engl J Med*, 2014;371:507-518.
9. BLUME-PEYTAU U, HAUSER M, LÜNNEMANN L *et al.* Prevention of Diaper Dermatitis in Infants-a Literature Review. *Pediatr Dermatol*, 2014;31:413-429.
10. HORIMUKAI K, MORITA K, NARITA M *et al.* Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:824-830.e6.
11. SIMPSON EL, CHALMERS JR, HANIFIN JM *et al.* Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:818-823.
12. JANMOHAMED SR, ORANJE AP, DEVILLERS AC *et al.* The proactive wet-wrap method with diluted corticosteroids versus emollients in children with atopic dermatitis: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:1076-1082.
13. FLOHR C, PERKIN M, LOGAN K *et al.* Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol* [Internet], 2013 [cité 18 janv 2015]; Disponible sur: <http://www.nature.com/jid/journal/vaop/ncurrent/full/jid2013298a.html>
14. HALVORSEN JA, LIEN L, DALGARD F *et al.* Suicidal ideation, mental health problems, and social function in adolescents with eczema: a population-based study. *J Invest Dermatol*, 2014;134:1847-1854.
15. CHANG YS, CHOU YT, LEE JH *et al.* Atopic dermatitis, melatonin, and sleep disturbance. *Pediatrics*, 2014;134:e397-e405.
16. FINE JD, BRUCKNER-TUDERMAN L, EADY RAJ *et al.* Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:1103-1126.
17. SARIN KY, MCNIFF JM, KWOK S *et al.* Activating HRAS mutation in nevus spilus. *J Invest Dermatol*, 2014;134:1766-1768.
18. KINSLER VA, KRENGEL S, RIVIERE JB *et al.* Next-Generation Sequencing of Nevus Spilus-Type Congenital Melanocytic Nevus: Exquisite Genotype-Phenotype Correlation in Mosaic RASopathies. *J Invest Dermatol* [Internet], 2014 [cité 18 janv 2015]; Disponible sur: <http://www.nature.com/jid/journal/vaop/ncurrent/full/jid2014195a.html>
19. ABARZÚA-ARAYA Á, NAVARRETE-DECHENT CP, HEUSSER F *et al.* Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: A randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:1045-1049.
20. WINE LEE L, GOFF KL, LAM JM *et al.* Treatment of Pediatric Pyogenic Granulomas Using β -Adrenergic Receptor Antagonists. *Pediatr Dermatol*, 2014;31:203-207.
21. DUTKIEWICZ AS, EZZEDINE K, MAZEREEUW-HAUTIER J *et al.* A prospective study of risk for Sturge-Weber syndrome in children with upper facial port-wine stain. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:473-480. doi: 10.1016/j.jaad.2014.11.009. Epub 2015 Jan 13.
22. WAELEGLI R, AYLETT SE, ROBINSON K *et al.* New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge-Weber risk. *Br J Dermatol*, 2014;171:861-867.
23. MARQUÉS L, NÚÑEZ-CÓRDOBA JM, AGUADO L *et al.* Topical rapamycin combined with pulsed dye laser in the treatment of capillary vascular malformations in Sturge-Weber syndrome: Phase II, randomized, double-blind, intraindividual placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:151-158.e1.
24. PASSERON T, MAZA A, FONTAS E *et al.* Treatment of port wine stains with pulsed dye laser and topical timolol: a multicenter randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2014;170:1350-1353.
25. NGUYEN JT, KOERPER MA, HESS CP *et al.* Aspirin Therapy in Venous Malformation: A Retrospective Cohort Study of Benefits, Side Effects, and Patient Experiences. *Pediatr Dermatol*, 2014;31:556-560.
26. BOULOS S, VAID R, ALADILY TN *et al.* Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: A case series of 34 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:1117-1126.
27. HENG YK, KOH MJA, GIAM YC *et al.* Pediatric mycosis fungoides in Singapore: a series of 46 children. *Pediatr Dermatol*, 2014;31:477-482.
28. MIQUEL J, FRAITAG S, HAMEL-TEILLAC D *et al.* Lymphomatoid papulosis in children: a series of 25 cases. *Br J Dermatol*, 2014;171:1138-1146.
29. VAN GEEL MJ, MUL K, OOSTVEEN AM *et al.* Calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in mild-to-moderate paediatric psoriasis: long-term daily clinical practice data in a prospective cohort. *Br J Dermatol*, 2014;171:363-369.
30. HUA C, ZEHOU O, DUCASSOU S *et al.* Sirolimus improves pain in NF1 patients with severe plexiform neurofibromas. *Pediatrics*, 2014;133:e1792-e1797.
31. MASHIAH J, HADJ-RABIA S, DOMPMARTIN A *et al.* Infantile myofibromatosis: A series of 28 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:264-270.

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 dermatologie esthétique ?



→ C. BEYLOT

Professeur émérite de l'Université de BORDEAUX.

Les techniques esthétiques se perfectionnent tout en devenant plus subtiles. L'objectif des médecins rejoint la demande des patients : un résultat naturel, préservant l'expressivité du visage. Beaucoup de publications cette année concernent la toxine, et choisir parmi elles est difficile. Plutôt que des grandes séries, j'ai sélectionné celles qui apportent des points originaux. J'ai fait de même sur les autres thèmes, sans reprendre pour les *fillers* les assez nombreuses études comparatives entre plusieurs produits. Mais être original n'est pas tout, il faut certes être ouvert aux nouveautés mais en gardant un esprit critique, privilégier ce qui est simple et efficace et respecter les règles de prudence.

Vieillesse faciale : le naturel avant toute chose...

Ce travail très intéressant [1] est le fruit d'une compréhension approfondie du

vieillesse faciale, d'une longue expérience de ses traitements, dans le respect de l'attente des patients qui veulent un visage certes rajeuni, mais surtout naturel et expressif, sans correction excessive ou stéréotypée. Il montre à quel point la collaboration entre des dermatologues et un chirurgien plasticien anatomiste peut être bénéfique et productive. Il faut lire le détail de cet article pour en apprécier toute la teneur et en tirer profit pour sa pratique personnelle, et je ne peux ici qu'en résumer les grandes lignes.

Au concept de rajeunissement en trois dimensions, il faut rajouter une quatrième : la dynamique faciale, car les patients désirent un résultat naturel (**fig. 1A et 1B**), personnalisé, respectant

leur expression et le langage émotionnel de leur visage (**fig. 2A et 2B**). Ils veulent aussi voir disparaître les expressions négatives liées aux modifications anatomiques du visage au cours du vieillissement : tristesse, sévérité, anxiété, amertume, qui sont en décalage avec leur humeur et ne reflètent pas leur personnalité. Ils souhaitent "rester le même en mieux", d'aspect plus jeune, "le même visage, mais avec moins de rides", avec meilleure mine mais sans changement trop accentué. Ils redoutent aussi les traitements stéréotypés aboutissant à un clonage esthétique.

Les expressions faciales si importantes pour communiquer dans la vie sociale sont ensuite décrites : angoisse, frayeur,



FIG. 1 : Un résultat naturel. **A :** état initial ; **B :** après, la même "en mieux" (d'après [1]).

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE



FIG. 2 : Supprimer les expressions négatives. Préserver l'expressivité du visage. **A :** état initial ; **B :** après correction (d'après [1]).

surprise, dégoût, joie, tristesse. Positives ou négatives, elles sont reconnues et exprimées en miroir, en réciprocité, par l'interlocuteur. Pour le sujet lui-même, il y a aussi un *feedback* facial, une rétroaction sur l'humeur.

Le support anatomique des expressions faciales est ensuite détaillé. Ce sont les muscles, bien sûr, qui animent le visage, mais il faut tenir compte aussi de l'évolution des compartiments graisseux liés au vieillissement.

>>> Par exemple, la joie, le sourire et le rire ont un effet liftant sur le visage, accompagné de l'ouverture et de l'étiement transversal des orifices. Ainsi, le *risorius* est le muscle du sourire. L'*orbicularis oris* se relâche permettant l'ouverture de la bouche. Le *modulus* se mobilise latéralement exprimant la satisfaction (demi-sourire de Mona Lisa), vers le haut et l'extérieur lors du rire, sous l'action du *zygomaticus major*. Le rire exubérant met en jeu aussi le *levator labii superioris*.

>>> Inversement, dans les expressions négatives, telles que la tristesse, ce sont les muscles déprimeurs qui dominent.

Les *corrugator* froncent les sourcils et les attirent vers le bas. Le *depressor anguli oris* attire les commissures labiales vers le bas et creuse le pli d'amertume. Le *procerus* crée un plissement horizontal entre les sourcils exprimant agressivité ou douleur intense.

Les compartiments graisseux contribuent aussi aux expressions faciales. Ils donnent au visage jeune plénitude et harmonie mais se modifient avec l'âge, en particulier au tiers moyen du visage. La graisse profonde (*Suborbicularis Oculi Fat* [SOOF]) adhère à l'os et ne se ptose pas, mais peut s'atrophier. La graisse superficielle peut aussi s'atrophier, mais surtout elle se ptose avec un vecteur de rotation vers le bas et en dedans, transformant le triangle à sommet inférieur de la jeunesse en triangle à sommet supérieur (visage en poire), accentuant les sillons nasogéniens et les cernes et creusant un pli médiojugal. Il faut voir comment cette graisse du tiers moyen se mobilise pour décider d'un traitement volumateur sur les compartiments profonds ou superficiels, ou les deux. Le rehaussement des compartiments profonds, par injection d'une petite quantité d'acide hyaluronique, a un effet liftant

sur ce tiers moyen, atténuant les sillons nasogéniens et les cernes, voire sur le tiers inférieur, relevant les commissures labiales.

Le vieillissement du tiers supérieur et du regard, celui du tiers inférieur et du sourire sont ensuite analysés dans l'article. Mais je ne les détaillerai pas ici.

Les règles générales pour l'utilisation de la toxine botulique et des *fillers* dans la correction du vieillissement tenant compte de la dynamique faciale sont les suivantes :

>>> Pour la TB :

- ne jamais figer le visage et adapter les doses pour préserver les expressions faciales émotionnelles ;
- tenir compte de la diffusion du type de TB utilisée ;
- jouer sur la balance musculaire pour privilégier les expressions positives plutôt que d'essayer d'effacer les rides à tout prix.

>>> Pour les *fillers* :

- les propriétés rhéologiques du *filler* choisi doivent convenir à la dynamique faciale (un *filler* ne doit jamais être visible) ;
- choisir le *filler* en fonction de la zone anatomique à injecter pour obtenir la correction des points clés.

Dans cet article très complet, l'utilisation de la TB et des *fillers* est détaillée au niveau des trois étages du visage.

[Toxine botulique

1. Oui, la toxine botulique peut améliorer un état dépressif majeur

L'hypothèse du facial *feedback* selon laquelle les expressions faciales apportent par rétroaction une information au cerveau, influençant positivement ou négativement l'état émotionnel, n'est pas nouvelle puisque Darwin

et James la proposaient dès la fin du XIX^e siècle. Cette idée séduisante a été largement reprise plus tard, mais en restant encore à l'état d'hypothèse. Dans les expressions négatives, tristesse, sévérité, les muscles glabellaires, *corrugator* et *procerus* jouent surtout un rôle important. En supprimant ces expressions négatives grâce à la TB, Alam en 2008 supposait que de cette façon si on avait l'air heureux, on le devenait vraiment. L'étude de Finzi, randomisée, en double aveugle, sur le traitement de la dépression majeure avec la TB, semble apporter une confirmation convaincante à l'hypothèse du facial *feedback*, et montre que la TB pourrait avoir un intérêt en psychiatrie dans le traitement de troubles de l'humeur [2].

85 sujets atteints de dépression majeure ont été inclus dans cette étude, et 74 d'entre eux sont évaluable. Ces patients ont été randomisés pour recevoir une injection glabellaire d'onabotulinumtoxinA (29 U) ou de placebo (NaCl à 0,9 %). L'âge des patients est en moyenne de 48 ans, et ce sont surtout des femmes (32/33 dans le groupe TB et 37/44 dans le groupe placebo). Leur premier épisode dépressif date d'une vingtaine d'années; ils en ont eu six en moyenne, et 42 % sont sous antidépresseurs.

La sévérité de l'état dépressif est évaluée par le MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) et le CGI-S (*Clinical Global Impression Scale*) avant traitement par TB, puis au cours du suivi à la 3^e et à la 6^e semaine après l'injection.

Une réponse au traitement est définie comme une diminution de 50 % ou plus du MADRS à 6 semaines par rapport à sa valeur initiale. Selon ce critère principal, ce taux de réponse est de 52 % dans le groupe TB et de 15 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Le critère secondaire évalue la qualité de la rémission obtenue, satisfaisante

si le score MADRS diminue à 10 ou au-dessous. Elle est significativement meilleure ($p < 0,03$) dans le groupe TB, 27 % des patients, que dans le groupe placebo, 7 %.

Le CGI-S montre qu'à 3 semaines, dans le groupe TB, 16 patients sur 32 sont cliniquement très améliorés *versus* 9 patients sur 38 dans le groupe placebo ($p = 0,03$). La différence s'accroît à 6 semaines: 21 patients sur 33 *versus* 8 patients sur 41 ($p = 0,0001$).

Dans leur discussion, les auteurs remarquent que les résultats sont meilleurs chez les patients qui prenaient un traitement antidépresseur lorsqu'ils ont reçu de la TB (taux de rémission: 36 %), alors qu'il est de 21 % quand la TB a été utilisée en monothérapie. Il pourrait donc y avoir potentialisation du traitement antidépresseur par la TB.

Le succès du traitement ne dépend pas de l'importance des rides: l'état dépressif de 5 patients qui n'avaient pas initialement de rides glabellaires perceptibles au repos s'améliore néanmoins après injection de TB. Dans l'ensemble, à l'inclusion, le score des rides glabellaires au repos était assez faible: 0,52 dans le groupe TB et 0,49 dans le groupe placebo sur une échelle de 0 à 4). Au froncement, le score des rides initialement à 1,9 diminue à 0,43 à 6 semaines.

Bien que les résultats très encourageants de cette étude pilote méritent d'être confirmés et précisés par des travaux complémentaires, la TB apparaît donc comme un traitement intéressant pour ces états dépressifs majeurs, fréquents, coûteux et invalidants, souvent résistants à des médications multiples non dépourvues d'effets secondaires.

La TB est très bien tolérée, avec une efficacité durable pour une seule injection. Le rapport coût/efficacité de ce traitement serait raisonnable, car le maintien du résultat ne nécessiterait probable-

ment que des injections assez espacées. La TB pourrait être utilisée seule ou en association avec des antidépresseurs dont elle semble potentialiser l'action. De plus, cette efficacité de la TB dans ces états dépressifs majeurs apporte une preuve à la théorie du *feedback* facial émotionnel.

2. Les effets bénéfiques à long terme de la toxine botulique. Peut-elle prévenir le vieillissement facial ?

On suppose que la TB utilisée précocement pourrait prévenir l'apparition des rides et freiner le vieillissement facial. C'est assez logique mais, pour l'instant, c'est un postulat non prouvé. D'où l'intérêt des deux études suivantes qui apportent des arguments dans ce sens.

3. Comparaison chez des jumelles identiques, suivies pendant 19 ans [3]

Ces deux jumelles sont âgées de 44 ans: – l'une, vivant en Californie, a reçu des injections d'onabotulinumtoxinA pendant 19 ans de façon régulière, tous les 4 à 6 mois, au niveau des rides glabellaires et frontales. Depuis les 8 dernières années, elle est traitée aussi pour les rides de la patte d'oie. Les doses ont été de 20 U au niveau de la glabelle, 10 U au niveau des rides frontales et 16 U au niveau des deux pattes d'oie. Depuis les dernières années, elles ont été légèrement réduites (16, 8, 16 U respectivement); – l'autre, vivant à Munich, n'a eu que 4 séances de TB en 19 ans.

Les photographies prises 6 mois après la dernière séance de TB chez la première patiente comparées à celle de sa sœur jumelle (*fig. 3*) montrent qu'elle n'a pas de rides glabellaires et frontales au repos, alors qu'il y en a chez sa sœur. Les rides de la patte d'oie au repos sont légères chez la première et nettement plus marquées chez la seconde. De plus, la texture de la peau de la jumelle traitée régulièrement est plus douce, avec des pores moins marqués que chez l'autre

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE



FIG. 3 : Effet préventif sur les rides et le vieillissement facial. Comparaison entre 2 jumelles identiques, âgées de 44 ans dont l'une (A et C) a reçu régulièrement de la toxine botulique pendant 19 ans et l'autre (B et D) en a eu très peu (4 séances en tout) (d'après [3]).

qui présente davantage de signes de vieillissement (ridules et pores plus marqués).

Ces constatations ne peuvent s'expliquer par des expositions solaires différentes. En Californie où vit la première, l'indice d'ensoleillement est élevé (6-7) ou très élevé (8-10), alors qu'à Munich où réside la seconde, il est moyen (≤ 5). Les 2 jumelles sont souvent au grand air, mais travaillent dans un bureau. Elles ne fument pas, ont une alimentation normale. Elles utilisent la même photoprotection quotidienne (SPF 45 à 50) et le même type de cosmétique contenant de l'acide glycolique.

La seule différence est le traitement régulier par la toxine botulique chez l'une d'entre elles, et il faut donc admettre que la limitation prolongée des mouvements musculaires qu'elle a induite a évité les rides ou réduit leur visibilité.

4. Étude sur le degré de satisfaction des patients après une longue utilisation

Malgré l'utilisation toujours croissante de la TB depuis les années 1990 dans un but esthétique avec des résultats très favorables, il n'y a pratiquement pas d'évaluation de la satisfaction des patients après une longue utilisation de ce traitement, en dehors de celle de Dailey sur 26 mois. Cette large étude

internationale est donc la bienvenue [4]. Elle concerne 207 patients dont 194 sont évaluable. Les conditions d'entrée dans ce protocole étaient un traitement de 5 ans au minimum, effectué par le même praticien, avec de l'onabotulinumtoxineA, en moyenne 2 fois par an. Ces patients (dont 93,8 % de femmes, âge moyen au moment du premier traitement : 46,4 ans et au moment de l'évaluation : 55,8 ans) ont reçu au total 4 402 traitements par TB au niveau des rides glabellaires (en moyenne 22,7 séances/patient à la dose de 21,6 U/séance au niveau glabellaire). La plupart ont reçu aussi de la TB dans d'autres localisations, surtout rides de la patte d'oie (92,3 %) et frontales (90,7 %), et 85,1 % ont reçu aussi des injections de *fillers* (13,7 fois en moyenne), des traitements topiques (48,5 %), des séances de laser ou de systèmes apparentés (43,3 %, en moyenne 7,5 séances) de la chirurgie plastique (15,5 %, 1,8 intervention en moyenne).

Ces patients ont répondu à plusieurs questionnaires validés :

- **FLSQ** (*Facial Line Satisfaction Questionnaire*) item 5. Le taux de satisfaction est élevé : 92,3 % (179/194) avec 36,1 % de satisfaits et 56,2 % de très satisfaits. Il évalue seulement les rides glabellaires. Les 165 qui ont reçu aussi des injections de *fillers* ont un taux de satisfaction à peine supérieur : 93,3 %

- **SPA** (*Self-Perceptions of Aging*). Les patients estiment qu'ils paraissent leur âge ou plus jeune dans 99,5 % des cas. Parmi ceux qui s'estiment paraître plus jeunes que leur âge (89,7 %, 174/194), la moyenne est de 6,9 ans plus jeune. Cependant, il est intéressant de voir que ce rajeunissement est fonction du nombre d'années de traitement par TB. Ceux qui ont été traités pendant 5 à 10 ans ($n = 130$) semblent avoir 5,8 ans de moins ; s'ils ont été traités 10 à 15 ans ($n = 55$) c'est 6,8 ans de moins ; et pour ceux qui ont été traités 15 à 20 ans ($n = 9$) c'est 7,2 ans de moins. Ce questionnaire tient compte à la fois des rides glabellaires mais aussi des autres.

- **FLO-11** (*Facial Lines Outcomes Questionnaire*, item 11). Il a pour but l'évaluation de l'aspect des rides du tiers supérieur du visage, glabellaires et aussi frontales et canthales à l'issue du traitement, à la fois par le patient et par le médecin. Il y a une bonne concordance, puisque la grande majorité des patients – 95,8 % (184/192) – sont satisfaits (dont 67,7 % très satisfaits) et que le résultat est jugé satisfaisant par les médecins dans 97,9 % des cas (190/194) dont 92,3 % où il est très satisfaisant. Les effets secondaires ont été mineurs et régressifs.

Malgré ses limitations (étude rétrospective, pas de comparaison avec l'état initial, traitements simultanés, comme dans la pratique, avec d'autres traitements que la TB), cette série internationale montre un taux de satisfaction très élevé chez les patients ayant subi un traitement par la TB prolongé au-delà de 5 ans, taux nettement supérieur à celui d'études précédentes effectuées sur des temps de traitement plus courts. L'effet sur l'âge perçu, les patients estimant qu'ils paraissent de 6,9 ans plus jeunes que leur âge réel est un argument en faveur du rôle préventif du vieillissement des traitements prolongés par TB sur plusieurs années.

5. Toxine botulique et modifications de la stabilité du film lacrymal et de la production des larmes

Une sécheresse oculaire après injection de TB dans cette localisation avait été signalée à plusieurs reprises, mais cela n'avait pas été quantifié de façon précise.

Les auteurs, ophtalmologistes à Taïwan, ont étudié 58 femmes âgées de 30 à 60 ans, et leur ont injecté de la TB à deux dosages différents (A : trois injections de 2 U de Botox dilués dans 0,05 mL de solution saline et B : 4 U $\times$ 3 dans 0,05 mL). L'injection a été faite à 1 cm du rebord osseux orbitaire, bien qu'elle semble sur la photo de l'article plus proche du canthus externe [5].

Avant traitement, a été réalisé un test TBUT (*Tear film Breakup Time*) qui mesure la stabilité du film lacrymal et un test de Schirmer sans et avec anesthésie qui évalue la quantité de larmes. On constate des valeurs de base diminuant avec l'âge, plus faibles dans la tranche d'âge 50-60 ans.

Une semaine après TB, la diminution de TBUT est nette chez les 30 à 40 ans ; puis le TBUT remonte progressivement pour revenir à sa valeur initiale en 6 mois. Pour les 40-50 ans, la diminution se poursuit jusqu'au 3^e mois ; puis le TBUT remonte ensuite sans atteindre sa valeur initiale. Enfin, chez les 50-60 ans, le TBUT continue encore à diminuer à 6 mois.

Pour le test de Schirmer, quelle que soit la tranche d'âge, les valeurs les plus basses sont observées 1 mois après l'injection de TB ; mais ensuite, elles remontent pour rejoindre les valeurs initiales à 6 mois.

Les modifications des tests TBUT et Schirmer sont doses-dépendantes, plus marquées avec les doses les plus fortes (dosage B : 4 U $\times$ 3).

Les mécanismes incriminés sont, pour la production de larmes, l'action de la TB sur les glandes lacrymales par voie parasympathique. Ces glandes peuvent donc être atteintes par diffusion de la TB à travers le muscle orbiculaire et le septum oculaire. Mais si la diffusion de la TB est bien connue transversalement, jusqu'à 2 à 4 cm du point d'injection, elle l'est moins en profondeur. Le larmolement de base (évalué par le test de Schirmer avec anesthésie) et le larmolement réflexe (évalué par le Schirmer sans anesthésie) sont diminués par la TB, mais la récupération est satisfaisante ensuite.

La sécrétion de la composante lipidique du film lacrymal par les glandes de Meibomius est affectée aussi par la TB, et peut expliquer le manque de stabilité de ce film mesuré par le test TBUT. Il pourrait y avoir à la fois inhibition par voie parasympathique de la sécrétion de ces glandes et aussi défaut d'excrétion, car le muscle orbiculaire préarsal et le muscle de Riolan qui favorisent le drainage des glandes de Meibomius sont paralysés par la TB. Chez les sujets les plus âgés, il peut persister après TB une laxité de la paupière inférieure qui gêne la répartition du film lacrymal par clignement, ce qui est une cause possible de la non récupération de sa stabilité.

Ainsi, après la cinquantaine, si la production de larmes récupère bien après les injections de TB au niveau de rides canthales, la stabilité du film lacrymal peut être durablement diminuée et ne pas revenir à sa valeur initiale. Ces effets

étant dose-dépendants, il est recommandé d'utiliser des doses modérées dans ces tranches d'âge.

Fillers

1. Vieillesse du visage de l'homme et de la femme

Le visage de l'homme ne vieillit pas exactement comme celui de la femme. Démonstration par la quantification en IRM de l'atrophie des parties molles chez l'homme. Conséquences pour le comblement volumétrique [6].

Cette étude permet la comparaison avec le même protocole réalisé par les mêmes auteurs chez la femme dont j'avais analysé les résultats dans les actualités de l'an dernier.

La perte au niveau des parties molles, la graisse essentiellement, est analysée au niveau des quatre mêmes localisations chez 30 hommes, 10 jeunes, 10 d'âge moyen, 10 sujets âgés. L'âge moyen dans ces trois groupes était respectivement de 26,8 ans, 52,5 ans, 76 ans (**tableau I**).

>>> Alors que, chez la femme, c'est au niveau temporal que la perte de volume des tissus mous est la plus importante, chez l'homme c'est en région infra-orbitaire. L'aspect de cette zone est plus altéré que chez la femme, d'autant que la paupière inférieure est plus relâchée avec fréquemment des poches, témoignant de hernies adipeuses. Dans cette

Homme	Jeunes n = 10	Âge moyen = 10	Âgés = 10	p	% diminution
Tempe (mm)	12,5	10,9	9,6	0,007	23 %
Joue partie interne	12,2	10,7	9,5	< 0,001	22 %
Joue (latérale externe)	10,5	9,6	8,9	0,03	15
Région infraorbitaire	7,9	5,5	4,7	< 0,001	40 %

TABLEAU I.

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE

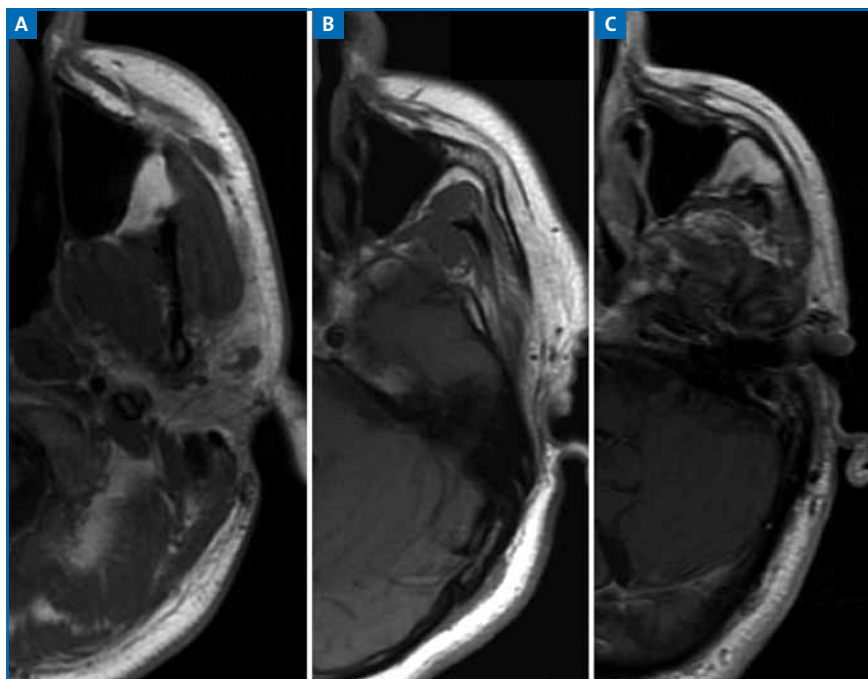


FIG. 4 : Diminution des parties molles avec l'âge quantifiée par l'IRM chez l'homme; ici la zone interne et latérale de la partie haute de la joue. **A :** jeune; **B :** âge moyen; **C :** sujet âgé (d'après [6]).

zone, l'association d'une blépharoplastie chirurgicale au comblement est souvent nécessaire.

>>> La région interne de la joue, qui est déjà plus aplatie que chez la femme, même chez l'homme jeune (12,2 mm *versus* 15,9), s'atrophie plus que la partie externe (**fig. 4**), alors que c'est l'inverse chez la femme. Le rapport épaisseur de la partie interne de la joue/partie externe est de 1,1 chez l'homme, alors qu'il est de 1,5 chez la femme, avec projection antérieure plus marquée de partie interne de la joue, caractéristique du visage féminin. Le comblement volumétrique ne doit pas être excessif chez l'homme dans cette région interne de la joue, pour ne pas féminiser le visage en accentuant trop sa projection antérieure, alors que la *midface* masculine est normalement plus aplatie et anguleuse.

>>> Chez l'homme, la diminution de volume des parties molles est progressive et régulière, un peu plus rapide cepen-

dant entre la 3^e et la 5^e décennies, et continue à s'accroître chez le sujet âgé dans toutes les localisations, alors que chez la femme la diminution se fait souvent assez brutalement en périménopause, mais ne progresse plus ensuite, sauf en région sous-orbitaire. Cela témoigne certainement de la diminution lente et progressive de la testostérone, alors que chez la femme il y a une chute brutale des estrogènes et de la progestérone. Chez l'homme, qui est de plus en plus demandeur de procédures esthétiques et en particulier de comblement volumétrique, il est donc justifié de commencer ces traitements assez tôt, entre 30 et 40 ans.

2. Pour corriger les plis nasogéniens, quelle est la meilleure de ces trois techniques ? [7]

Au début de l'utilisation des *fillers*, on injectait l'acide hyaluronique au niveau même de la zone à corriger, ici le pli nasogénien (technique 1 : T1). Ensuite, avec une meilleure connaissance des modi-

fications avec l'âge des compartiments graisseux du tiers moyen du visage, de l'atrophie de la graisse profonde et surtout de la ptose de la graisse superficielle accentuant les plis nasogéniens, on a proposé d'injecter à distance à la partie médio-latérale de la joue pour redonner du volume au tiers moyen et obtenir ainsi un effet liftant atténuant ces plis nasogéniens (T2). Enfin, on peut associer les deux techniques précédentes (T3).

Cependant, l'efficacité de ces trois techniques n'a jamais été comparée, et c'est donc l'objet de cette étude qui ne porte que sur un faible effectif : 12 femmes seulement dont l'âge moyen était de 53,4 ans. Elles ont été traitées au niveau de chaque hémiface de façon différente. Dans le groupe 1 : 3 patientes ont été traitées par T1 d'un côté et de l'autre par T2; dans le groupe 2 : 5 patientes, traitées d'un côté par T2 et de l'autre par T3; dans le groupe 3 : 4 patientes traitées d'un côté par T1 et de l'autre par T3.

Ces patientes ont été revues, et les modifications de leur score WSRS (*Wrinkle Severity Rating Scale*) évaluées au niveau du pli nasogénien sur photographies en aveugle par un médecin non injecteur (échelle à 5 points : absent = 1, léger = 2, modéré = 3, sévère = 4, très sévère = 5). L'amélioration globale a été évaluée par l'échelle GAIS (*Global Aesthetic Improvement Scale*) avec le score 1 = excellente amélioration, 2 = très amélioré, 3 = amélioré, 4 = inchangé, 5 = aggravé. Le score WSRS diminue à 2,1 (amélioration de 31,9 % par rapport au score initial) pour T1; il diminue à 2,9 (amélioration de 22,7 %) pour T2 et enfin il diminue à 2,6 (amélioration de 27,8 %) pour T3. S'il y a une différence significative entre l'état initial et après traitement quelle que soit la technique, elle n'est pas significative entre les trois techniques ($p = 0,699$).

Le score du GAIS établi par le médecin évaluateur, 1 mois après l'injection d'acide hyaluronique, est à 2,4 pour T1, à 2,6 pour T2 et à 2,3 pour T3. Là encore,



FIG. 5 : Comparaison de plusieurs techniques pour atténuer le sillon nasogénien. **A :** état initial; **B :** résultats : à droite un peu mieux le SNG (injection directe d'acide hyaluronique dans le SNG) qu'à gauche (injection au niveau de la joue pour avoir un effet liftant indirect sur le SNG); mais sur l'ensemble du visage, correction plus harmonieuse car le volume du tiers moyen du visage a été restauré (d'après [7]).

la différence entre les trois techniques n'est pas significative ($p = 0,720$). Enfin, le score GAIS, établi par les patients, est à 2,6 pour T1 et T2 et à 2,4 pour T3. Malgré la légère préférence des patients pour T3, la différence entre les trois techniques n'est pas significative ($p = 0,908$)

Si l'on s'en tient à l'amélioration du pli nasolabial lui-même évalué par le WSRS, c'est T1, l'injection directe dans le pli, qui a donné le meilleur résultat, bien que non significatif (**fig. 5A et 5B**); ensuite, c'est T3, l'injection dans la joue et dans le pli, mais qui est plus consommatrice de produit. À noter cependant que les doses de *filler* injectées par hémiface ont été relativement faibles : $0,31 \pm 0,14$ cc pour T1, $0,33 \pm 0,20$ cc pour T2, $0,63 \pm 0,27$ cc pour T3.

Avec le GAIS qui est une évaluation globale, pour le médecin évaluateur comme pour les patients, c'est T3 l'injection dans la joue et dans le pli qui donne la meilleure amélioration, peut-être parce que la correction est plus harmonieuse quand on ne se contente pas de traiter

le pli mais que l'on redonne aussi du volume aux joues (**fig. 5B**). Le patient a pu être sensible aussi au fait que s'il était traité simultanément dans deux zones, le résultat ne pouvait être que meilleur.

La limite essentielle de l'étude est son faible effectif. Il serait intéressant de la reprendre sur un plus grand nombre de patients.

3. La hyaluronidase est capable de dégrader un embol intra-artériel d'acide hyaluronique : argument expérimental [8]

Devant des signes d'embolisation artérielle d'acide hyaluronique, il est classique de recommander l'injection précoce de hyaluronidase dans la région ischémique suivie de massages légers, dans l'espoir de dissoudre l'embol et d'éviter la nécrose. Mais on a toujours un doute sur son efficacité car on ne sait pas si cette hyaluronidase, injectée autour de l'artère obstruée, est capable de passer la paroi artérielle pour atteindre et hydrolyser l'embol dans le vaisseau.

Ce travail expérimental en apporte la preuve et justifie les recommandations classiques. L'auteur a prélevé l'artère faciale sur cadavre frais, après l'avoir remplie d'acide hyaluronique (Juvederm Ultra Plus XC), permettant de mieux la visualiser et de faciliter sa dissection. Il a isolé par des sutures plusieurs fragments de l'artère remplis de *filler* qu'il compare à des petites saucisses fermées par ces sutures aux deux extrémités. Une partie de ces fragments a été prélevée et placée dans un récipient contenant de la hyaluronidase (Hyal 300 UI : 2 mL) et les autres dans une solution saline isotonique. À 4 heures, une partie des fragments de chaque groupe a été retirée et examinée, et les autres l'ont été à 24 heures. Une des extrémités du vaisseau a été coupée et son contenu exprimé par pression. À 4 heures et 24 heures, on constate que le contenu des vaisseaux placés dans la solution saline est inchangé : c'est un gel épais et cohésif de même aspect que le Juvederm Plus (**fig. 6A**). En revanche, le contenu des fragments artériels immergés dans la solution de hyaluronidase se présente, à l'ouverture de ce vaisseau, comme un liquide aqueux de faible densité, et le *filler* semble avoir été complètement hydrolysé par la hyaluronidase (**fig. 6B**).

Cette étude a cependant des limites : ces conditions expérimentales sur le cadavre diffèrent de ce qui se passe chez le vivant où la hyaluronidase subit une dégradation enzymatique, et est à moins forte concentration que dans les récipients où elle n'est pas dégradée. Le contenu extrait des artères en fin d'expérience a été examiné à l'œil nu de façon qualitative, mais pas analysé de façon plus approfondie (poids moléculaire, viscosité...). L'étude a été conduite avec le Juvederm, un *filler* monophasique. La dégradation pourrait être plus rapide avec un *filler* polyphasique comme le Restylane. C'est de la hyaluronidase extraite du testicule de bœuf qui a été utilisée. Il serait intéressant de tester aussi d'autres hyaluronidases.

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE

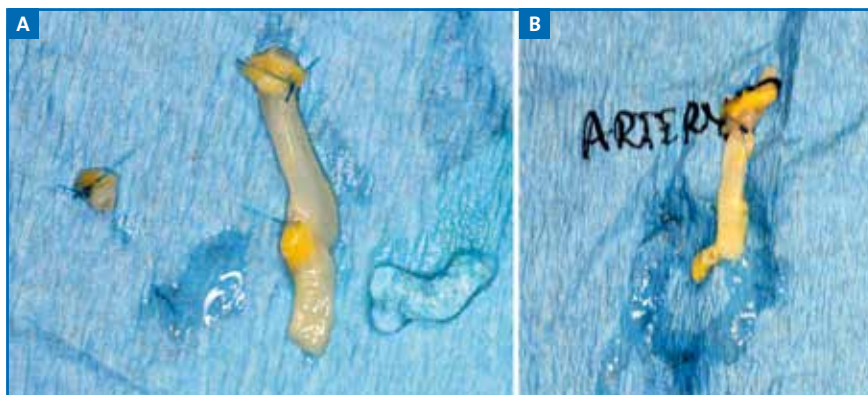


FIG. 6 : Dégradation intra-artérielle par la hyaluronidase de l'acide hyaluronique contenu dans un fragment d'artère de cadavre. **A :** le contenu de l'artère placé 24 heures dans une solution contenant de la hyaluronidase est dégradé ; **B :** témoin placé dans une simple solution saline : l'AH n'est pas dégradé et persiste sous forme de gel dense (d'après [8]).

Divers

1. CROSS et cicatrices de varicelle : ça marche bien et même très bien ! [9]

La technique CROSS (*Chemical Reconstruction Of Skin Scars*) avec application focale de TCA à forte concentration à l'aide d'un bâtonnet sur le fond de la cicatrice, mise au point par Lee, est très astucieuse, simple et rapide pour l'opérateur. Elle obtient une néo-collagenèse qui soulève le fond de la cicatrice, et la remet plus ou moins à niveau avec la peau avoisinante. Elle est utilisée surtout pour les cicatrices d'acné. Sur les cicatrices de varicelle, son efficacité a déjà été signalée, en particulier par Barikbin qui a traité 100 cas avec du TCA à 70 %. Cette nouvelle

étude, réalisée en Inde sur des peaux foncées (phototype III à V), ne porte que sur 13 cas, mais elle a été effectuée avec du TCA à 100 %. Cette très forte concentration ayant permis, en 4 séances espacées de 15 jours, d'obtenir des résultats encore meilleurs voire spectaculaires (**fig. 7A et 7B**), comme en témoignent les photos de l'article : 9 patients (69 %) obtiennent un résultat excellent (amélioration > 75 %) et bon chez 4 patients (31 %). Ces cicatrices étaient initialement pigmentées et l'on pouvait craindre, sur ces phototypes foncés, que le CROSS accentue cette pigmentation. Une photoprotection stricte, de l'hydroquinone, des dermocorticoïdes faibles ont permis de l'éviter, et l'hyperpigmentation initiale s'est même atténuée.



FIG. 7 : Amélioration remarquable de cicatrices de varicelle par application de TCA focalisé à 100 % (*Chemical reconstruction of skin scars* [CROSS]). **A :** avant ; **B :** après 4 séances (d'après [9]).

Cette méthode devrait à l'avenir détrôner la technique des microgreffes, sanglante et de réalisation plus longue pour l'opérateur.

À noter : en France, les pharmaciens nous disent souvent qu'il n'est pas possible de préparer du TCA à 100 %, comme l'avait décrit Lee dans sa publication initiale, car il reste solide et ne se dissout pas à cette concentration. Les auteurs de cet article l'ont fait en ajoutant progressivement de l'eau distillée à 100 g de cristaux de TCA jusqu'à ce que le volume de la solution atteigne 100 mL.

2. Efficace, mais moins que les techniques classiques

● Cryoapplication focalisée en regard des branches temporales du nerf facial [10]

Considérant la réticence de certains patients pour la toxine botulique, les auteurs ont mis au point une méthode alternative "naturelle". On sait qu'un refroidissement de -20 à -100° provoque au niveau du nerf une dégénérescence wallérienne axonale, d'où interruption de la neurotransmission aux muscles. Cette dégénérescence axonale est transitoire, et il se produit ensuite une régénérescence qui progresse de 1 mm/jour environ, avec récupération musculaire. Les auteurs ont donc utilisé cette cryoapplication au niveau des branches temporales du nerf facial pour bloquer la neurotransmission aux muscles frontaux et *corrugator* et effacer ainsi les rides.

Sous anesthésie locale à la xylocaïne, 41 patients dont 36 évaluable ont reçu ce traitement avec un Cryo-Touch II (Myoscience), comportant trois aiguilles de 27 Gauges refroidies entre -20 et -80° , insérées en plusieurs points le long d'une ligne partant à 30° du *canthus* externe en oblique vers le haut et en arrière (**fig. 8**). La première insertion des

aiguilles refroidies se fait à l'intersection de cette ligne avec le sourcil, respectant donc la région proche du *canthus*.

L'effacement des rides du front et de la glabelle est immédiat, comme le montrent les photos de l'article (**fig. 9**). Elle persiste sur une durée comparable à celle de la TB. En contraction, globa-



Fig. 8 : Zone de cryoapplication focalisée en regard des branches temporales du nerf facial (d'après [10]).

lement pour les rides frontales et glabellaires, à 1 mois, 91 % des sujets ont au moins 1 point d'amélioration sur une échelle à 5 points, 66 % à 2 mois, 30 % à 3 mois et 7 % à 4 mois. On observe au moins 2 points d'amélioration chez 70 % des patients à 1 mois, 14 % à 2 mois, 3 % à 3 mois, 0 % à 4 mois. Les résultats sont meilleurs sur les rides frontales que glabellaires car, avec cette technique, on ne touche que l'innervation des *corrugator* mais pas celle du *procerus* et de l'orbiculaire. Le taux de satisfaction des patients est élevé (91 % à 1 mois).

Les effets secondaires sont mineurs selon les auteurs. 9/36 patients ont néanmoins des altérations cutanées discrètes liées au froid : hyperpigmentation chez 5 d'entre, disparue en moins de 3 mois chez 4 patients et discrète dépression chez 4 autres, effacée en moins de 1 mois chez l'un d'eux mais encore présente à 4 mois chez 3 sujets.

Une autre solution alternative, lésant transitoirement les nerfs des muscles glabellaires par radiofréquence, avait été proposée en 2009 par Foster avec 26 succès sur 29 patients et des résultats parfois très durables, au-delà de 1 an.

Cependant, compte tenu de la souplesse d'utilisation et de la qualité des résultats de la TB, on peut supposer que les techniques alternatives par le froid ou la radiofréquence ne la supplanteront pas dans la pratique quotidienne et resteront, malgré une efficacité certaine, assez confidentielles. On ne sait pas non plus si la réversibilité demeurera aussi complète qu'avec la TB si l'on répète les séances, et s'il n'y a pas à long terme de risque de persistance de lésions nerveuses.

● Toxine botulique et érythème de la rosacée [11]

25 sujets ont été traités, mais 15 seulement ont réalisé tous les contrôles et sont évaluable. L'érythème a été évalué sur une échelle à 4 degrés : 0 : absent, 1 : léger, 2 : modéré, 3 : sévère. La TB a été injectée en intradermique à la pointe du nez, sur les faces latérales et les ailes nasaires en choisissant l'abobotulinumtoxineA en raison de sa diffusion plus importante. Les patients (80 % de femmes, âge moyen : 54 ans) ont ensuite été revus à 1, 2 et 3 mois et évalués par un médecin indépendant. Avant traitement, l'érythème a été gradé en moyenne à 1,80. À 3 mois, il est gradé 1. Une amélioration significative par rapport à l'état initial est observée à tous les contrôles ($p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,05$), et l'amélioration à 3 mois est de 0,80 ($p < 0,001$).

Malgré ces bons résultats chiffrés, on est assez déçu quand on voit les photographies de l'article sur lesquelles, au cours de l'évolution, l'amélioration est à peine perceptible (**fig. 10**). Pourtant, en 2004, Yuratis avait publié 1 cas où l'amélioration, chez un patient résistant à tous les

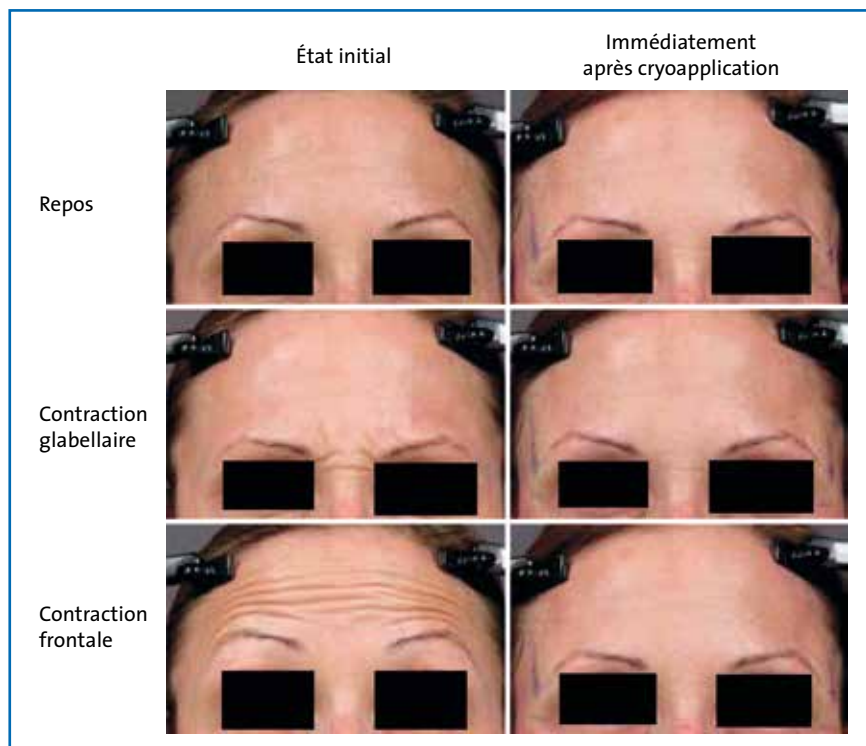


Fig. 9 : Disparition des rides frontales et glabellaires au repos et en contraction immédiatement après la cryoapplication (d'après [10]).

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE



FIG. 10 : Résultat modeste de la toxine botulique sur l'érythème d'une rosacée (assez discrète au départ). **A :** état initial ; **B :** 1 mois après toxine ; **C :** 2 mois après ; **D :** 3 mois après (d'après [11]).

traitements, y compris le laser à colorant pulsé, était spectaculaire.

Cette étude pourrait être reprise avec un effectif plus important, contre placebo ; mais dans l'érythème de la rosacée, on dispose avec les lasers vasculaires – en particulier avec le laser à colorant pulsé – d'un traitement très efficace aux résultats durables, et il est possible aussi de recourir à la brimonidine topique (Mirvaso).

sans incident quand elle ne recevait pas d'isotrétinoïne.

On sait que l'indication de faibles doses d'isotrétinoïne dans le traitement du vieillissement cutané est des plus discutables. La contre-indication des *peelings* moyens et profonds sur des patients ainsi traités est classique. Mais il n'y avait pas eu jusqu'ici d'incidents sérieux avec un *peeling* superficiel.

Et trois "brèves"

1. Il est prudent de ne pas faire de *peeling*, même superficiel, à des patients prenant de l'isotrétinoïne, même à faible dose [12]

Cette femme de 34 ans, traitée par isotrétinoïne orale (10 mg 3 fois par semaine depuis 10 semaines pour vieillissement cutané et pores dilatés), a subi un *peeling* à l'acide glycolique à 70 %. Elle avait fait correctement les soins pré et post-*peeling* habituels.

Trois jours après, elle a un érythème important du visage et quelques érosions au niveau du front, qui évolue vers une hyperpigmentation importante et persistante 2 mois après avec une zone cicatricielle frontale (**fig. 11**). À noter que des *peelings* superficiels au même dosage avaient été pratiqués



FIG. 11 : Érythème marqué et hyperpigmentation 3 jours après un *peeling* (70 % acide glycolique) chez une patiente prenant de faibles doses d'isotrétinoïne orale (10 mg tous les 2 jours depuis 10 semaines). Sur la zone fléchée au front, se développera ensuite une cicatrice (d'après [12]).

2. Repousse au niveau d'une alopecie cicatricielle du sourcil traitée par transplantation de greffe de graisse autologue [13]

Cette patiente de 26 ans avait été traitée pour une pelade du sourcil par trois injections locales de corticoïdes, à dose assez importante pour cette petite zone (1 mL soit 5 mg de triamcinolone acétonide). Les poils du sourcil n'ont pas repoussé, et il s'est constitué une alopecie cicatricielle avec dépression cutanée et hypochromie. La patiente a reçu une transplantation de graisse autologue de 0,5 mL injectée en plusieurs plans jusqu'à obtention d'une surcorrection. Après ce *lipofilling*, la cicatrice atrophique s'est améliorée et, 3 mois après, le sourcil a repoussé (**fig. 12A et 12B**). On sait que le tissu adipeux est riche en cellules souches multipotentes, susceptibles de régénérer divers tissus et de sécréter des facteurs de croissance. Ce cas en donne la démonstration.



FIG. 12 : Repousse du sourcil après transplantation de tissu adipeux dans une zone d'alopécie cicatricielle du sourcil (suite à l'injection locale répétée d'un corticoïde retard pour pelade). **A :** avant ; **B :** après injection de 0,5 mL de graisse autologue (d'après [13]).

3. Le plasma enrichi en plaquettes et ses facteurs de croissance donnent des résultats très encourageants dans l'alopécie androgénique masculine et féminine [14]

64 patients (42 hommes âgés de 28 ans en moyenne et 22 femmes de 32 ans) ont subi 2 séances d'injection au niveau du cuir chevelu ; ils ont été évalués avant traitement et à 6 mois par 2 évaluateurs indépendants. Le premier évaluateur estime que tous les patients sont améliorés, et l'autre que 62/64 le sont. Sur une échelle de sept niveaux d'amélioration, ils chiffrent respectivement l'amélioration à 3,2 degrés et 3,9. La proportion de patients chez lesquels la différence clinique est importante est de 40,6 % et 54,7 % pour les 2 évaluateurs. Ces résultats sont très encourageants (**fig. 13A et 13B**). Mais, pour l'instant en France, nos patients ne peuvent pas bénéficier de ce traitement puisque l'utilisation du plasma enrichi en plaquettes a été suspendue en



FIG. 13 : Amélioration d'une alopecie androgénique féminine après 2 séances d'injection de plasma enrichi en plaquettes au niveau du cuir chevelu. **A :** avant ; **B :** après (d'après [14]).

esthétique par les autorités de Santé. Cependant, l'alopécie androgénique, surtout féminine, n'est pas seulement un problème esthétique mais se situe également dans le domaine de la pathologie.

Bibliographie

1. MICHAUD T, GASSIA V, BELHAOUARI L. Facial dynamics and emotional expressions in facial aging treatments. *J Cosmet Dermatol*, 2015;14:9-21.
2. FINZI E, ROSENTHAL NE. Treatment of depression with onabotulinumtoxin A: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Psychiatr Res*, 2014;52:1-6.
3. RIVKIN A, BINDER WJ. Long-term effects of Onabotulinum toxin A on facial lines: a 19 year experience of identical twins. *Dermatol Surg*, 2015;41:S64-S66.
4. TRINDADE DE ALMEIDA A, CARRUTHERS J, COX SE *et al*. Patient satisfaction < and safety with aesthetic OnabotulinumtoxinA after at least 5 years: a retrospective cross-sectional analysis of 4402 glabellar treatments. *Dermatol Surg*, 2015;41:S19-S28.
5. HO MC, HSU WC, HSIEH YT. Botulinum toxin type a injection for lateral canthal rhytids effect on tear film stability and tear production. *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:332-337.
6. WYSONG A, KIM D, TIM J *et al*. Quantifying soft tissue loss in the aging male face using Magnetic Resonance Imaging. *Dermatol Surg*, 2014;40:786-793.
7. GOODIER M, ELM K, WALLANDER I *et al*. a randomized comparison of the efficacy of low volume deep placement cheek injection vs mild to deep dermal nasolabial fold injection technique for the correction of nasolabial folds. *J Cosmet Dermatol*, 2014;13:91-98.
8. DELORENZI C. Transarterial degradation of hyaluronic acid filler by hyaluronidase. *Dermatol Surg*, 2014;40:832-841.
9. AGARWAL N, MITTAL A, KULDEEP CM *et al*. Chemical Reconstruction Of Skin Scars therapy using Traichloracetic Acid in the treatment of atrophic facial post varicella scars: a pilot study. *J Cutan Aesthet Surg*, 2013;6:144-147.
10. PALMER FR, HSU M, NARURKAR V *et al*. Safety and effectiveness of focused cold therapy for the treatment of hyperdynamic forehead wrinkles. *Dermatol Surg*, 2015;41:232-241.
11. BLOOM BS, PAYONGAYONG L, MOURIN A *et al*. Impact of intradermal abobotulinumtoxinA on facial erythema of rosacea. *Dermatol Surg*, 2015;41:S9-S16.
12. GERBER PA, KUKOVA G, BÖLKE E *et al*. Severe hyperpigmentation and scarring following glycolic acid peel treatment in combination with low-dose isotretinoin. *Eur J Med Res*, 2014;19:60-64.
13. DINI M, MORI A, QUATTINI LI A. Eyebrow regrowth in patient with atrophic scarring alopecia treated with autologous fat graft. *Dermatol Surg*, 2014;40:926-928.
14. SCHIAVONE G, RASKOVIC D, GRECO J *et al*. Platelet-Rich plasma for androgenic alopecia: a pilot study. *Dermatol Surg*, 2014; 40:1010-1019.

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 chirurgie dermatologique ?



→ P. GUILLOT¹, J.-M. AMICI¹,
D. LEBAS², A. LY³

Groupe chirurgical de la Société
Française de Dermatologie,

¹ BORDEAUX.

² LILLE.

³ SAINT-JUST-SAINT-RAMBERT.

Gestion des nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) en chirurgie dermatologique

Sous forme d'avis d'experts, C.M. Samama, J. Ripart et G. Renard proposent sur le site de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) les conclusions d'un travail collaboratif de la SFAR et de la Société Française d'Ophtalmologie [1].

En l'absence de données claires du fait du manque de recul, les auteurs ne peuvent donner qu'un avis d'experts, basé sur un raisonnement théorique et sur les données acquises avec les anticoagulants classiques. Ces propositions seront modifiées dès que des données supplémentaires suffisantes seront disponibles. Peut-être que des recom-

mandations seront bientôt données également pour la chirurgie dermatologique, considérée aussi comme à faible risque hémorragique.

Le dabigatran (Pradaxa) qui développe une activité anti-IIa, le rivaroxaban (Xarelto) et l'apixaban (Eliquis) avec une activité anti-Xa, sont de nouveaux anticoagulants oraux directs. Ils sont destinés à remplacer les antivitamines K (AVK) dans une majorité de leurs indications actuelles: prévention des accidents thromboemboliques chez les patients porteurs d'une fibrillation atriale (FA), prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Ils se substituent d'ores et déjà aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et à l'héparine non fractionnée (HNF), guère plus utilisée en prévention de la MTEV en chirurgie de la prothèse de hanche et de genou. Ces molécules développent une activité anticoagulante efficace comparable, voire supérieure, à celle des AVK [2].

Dans les essais thérapeutiques, le risque hémorragique des AOD était le plus souvent inférieur à celui des AVK, notamment pour la survenue des hémorragies intracrâniennes. Mais la population de ces études était un peu plus jeune, et elle bénéficiait d'une surveillance très serrée. Depuis la mise sur le marché de ces molécules puissantes, un certain nombre d'accidents hémorragiques parfois mortels ont été rapportés, notamment avec le dabigatran qui est éliminé à 80 % par le rein et qui peut donc s'accumuler en cas d'insuffisance rénale. Ces accidents, attendus car il s'agit d'anticoagulants efficaces, doivent être mis en perspective avec ceux induits par les AVK qui sont responsables chaque année dans

notre pays de 17 000 hospitalisations et de 4 000 à 5 000 décès, le plus souvent en rapport avec une hémorragie.

Le risque hémorragique induit doit être considéré lors d'un acte invasif, en tenant compte de la fonction rénale des patients, **de l'absence actuelle d'antidote** et d'une forte variabilité pharmacocinétique interindividuelle. **Le monitoring biologique est en cours de développement** (temps de thrombine diluée: Hemoclot pour le dabigatran, anti-Xa spécifiques pour les deux autres médicaments); mais il reste complexe, et il n'est pas disponible partout 24 heures/24.

Un seul travail a évalué le risque de saignement majeur après chirurgie ophtalmologique, comparant dabigatran (arrêté 1 à 5 jours avant l'intervention) et warfarine (AVK), sans observer de différence. Mais la cataracte, seule intervention ophtalmologique rapportée dans cette série, ne représentait que 9 % du total des interventions, et le risque propre à cette chirurgie n'y était pas détaillé [3]. Il n'existe pas de données actuellement en chirurgie ophtalmologique (segments antérieur et postérieur, anesthésie loco-régionale, tous confondus) en dehors de cette étude qui permettent de savoir si le risque des AOD sera différent de celui des AVK, que de plus en plus de revues de la littérature et de séries cliniques suggèrent de ne pas interrompre [4, 5].

1. Quels sont les risques en cas d'interruption ?

Ce sont *a priori* les mêmes qu'en cas d'interruption d'un traitement par AVK. La survenue ou la récurrence d'un événement thromboembolique doivent être

redoutées chez tous les patients traités, sauf peut-être à un moindre degré dans le cas de la prévention de la MTEV en orthopédie. En ophtalmologie, il est probable qu'aucune interruption ne soit nécessaire car le risque hémorragique est faible, mais il est trop tôt pour le suggérer, sauf pour le segment antérieur.

2. Attitude pratique

En chirurgie dermatologique (sur le modèle des avis d'experts à propos de la chirurgie ophtalmologique?), pourrait être éventuellement proposée l'attitude suivante bien que – et il faut bien insister sur ce point – ni recommandations ni avis d'experts n'aient encore été formulés.

>>> Chirurgie à faible risque hémorragique : pas de prise de traitement anticoagulant la veille. Reprise le soir de l'intervention ou le lendemain matin.

>>> Chirurgie à risque hémorragique modéré : arrêt du traitement 5 jours. La substitution de l'AOD par un traitement injectable (HBPM à dose curative) pendant 3 jours ne sera envisagée qu'en cas de maladie thromboembolique veineuse sévère ou récidivante, ou chez un patient traité pour une fibrillation atriale et comportant des facteurs de risque thrombotique (âge > 75 ans, HTA, diabète, insuffisance cardiaque, antécédents d'accident vasculaire cérébral...).

Ailleurs, une simple interruption sans relais suffit. Le traitement est ensuite repris le lendemain matin, sauf en cas de risque hémorragique spécifique pouvant conduire à attendre 24 heures de plus.

Faut-il biopsier les lésions évocatrices de carcinome basocellulaire avant d'en réaliser l'exérèse ?

La biopsie a tendance à s'imposer à visée diagnostique, pronostique et médico-légale, surtout au visage et lorsqu'une

plastie ou une greffe sont nécessaires pour réparer une perte de substance. Mais la place de la biopsie, selon les recommandations ANAES 2004 pour la pratique clinique dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique du CBC, est variable.

>>> Selon le *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la biopsie reste utile en cas de diagnostic incertain cliniquement, ou si le choix du traitement peut être guidé par le sous-type histologique. Une biopsie est également souvent réalisée (mais pas toujours) avant une intervention extensive, ou pour confirmer le diagnostic dans des territoires où un enjeu esthétique existe, comme le visage.

>>> Pour la *British Association of Dermatologists* (BAD), le diagnostic de nombreux CBC est un diagnostic clinique. La biopsie est recommandée quand il existe un doute clinique ou quand un traitement spécialisé envisagé n'est pas chirurgical.

>>> Pour le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la biopsie doit être réalisée sur toutes les lésions suspectes.

Les recommandations sont donc parfois discordantes sur la place de la biopsie. Le geste biopsique ne vaut de plus que pour l'endroit qui a été biopsié et ne peut parfois préciser le sous-type histologique, pouvant méconnaître une variété histologique agressive. Une étude rétrospective a évalué la valeur prédictive positive (VPP) du sous-type de 500 CBC primitifs et la prévalence des formes agressives sous-évaluées [6]. La VPP moyenne de la biopsie, tous types confondus, était de 69 % : 83 % pour les sous-types uniques et 37 % pour les sous-types mixtes. Sa performance diminuait avec l'agressivité du CBC, passant de 84 % pour les CBC superficiels à 69 % pour les infiltrants, 63 % pour les nodulaires et 38 % pour les micronodulaires. La biopsie igno-

rait 11 % de formes agressives de CBC avec, pour conséquence, une réduction inappropriée des marges d'exérèse. Cela pourrait d'ailleurs expliquer en partie certains échecs de traitements alternatifs à la chirurgie (imiquimod ou PDT) utilisés à tort pour des CBC non superficiels.

La biopsie peut également être à l'origine d'autres inconvénients en emportant la plus grande partie d'une lésion de petite taille. Cela complique alors le repérage de la tumeur résiduelle et peut entraîner une erreur de site opératoire. Une étude avait pour objectif principal d'établir les moyens de minimiser les erreurs de site [7]. Une recommandation formalisée d'experts a été établie selon la méthode Delphi comportant une revue de la littérature et l'interview structurée, retranscrite et codée de 25 experts. Des moyens de diminuer les erreurs de site opératoire ont ainsi été proposés :

- au moment de la biopsie, par la réalisation d'une photo avec marquage de la lésion biopsiée incluant des repères anatomiques fixes ;
- au moment de l'exérèse, il est recommandé de donner un miroir au patient et de lui faire montrer lui-même la lésion, que le chirurgien marque la tumeur au feutre dermographique et demande au patient de confirmer l'exactitude du repérage [8].

À qui confier la prise en charge chirurgicale des cancers cutanés ?

Le traitement chirurgical des cancers cutanés est un domaine partagé avec la chirurgie plastique, ORL, maxillo-faciale et oculoplastique. Une étude rétrospective concernant 921 CBC chez 750 patients a évalué le taux d'exérèse incomplète selon que le CBC a été opéré par des dermatologues ou par différents chirurgiens, et a recherché des facteurs associés aux différences entre les spécialités [9]. Le taux global d'exérèse incomplète était de 12 %, significativement

CHIRURGIE DERMATOLOGIQUE

plus bas chez les dermatologues (6,7 %) *versus* les autres spécialités chirurgicales (21,9 %). Le risque d'exérèse incomplète était 3,8 fois plus élevé si le chirurgien n'était pas dermatologue, et ce indépendamment de l'âge, de la localisation, de la taille et de l'histologie. La principale explication de ces résultats repose sur une meilleure connaissance des tumeurs cutanées, une meilleure lecture carcinologique des dermatologues.

Prise en charge des cicatrices chéloïdes auriculaires

La prise en charge thérapeutique des cicatrices chéloïdes du lobe de l'oreille est difficile et mal codifiée. La littérature rapporte différentes modalités de traitement avec des réponses variables. L'excision chirurgicale avec conservation d'un rabat cutané de couverture combinée à l'injection adjuvante intralésionnelle peropératoire de corticoïdes retard a été évaluée [10]. Entre 2004 et 2012, 21 chéloïdes du lobe de l'oreille ont été traitées. Le suivi comprenait une évaluation 2 semaines après l'intervention puis tous les mois avec, si nécessaire, des injections intralésionnelles de corticoïdes. L'évaluation portait sur la réponse au traitement, les complications postopératoires, la récurrence et la satisfaction des patients. L'efficacité clinique était de 87,6 % avec un délai moyen de suivi de 21,9 mois. Le taux de récurrence immédiate était de 9,5 %. Le taux de satisfaction des patients était de 82,3 %.

Une autre étude récente propose de standardiser la gestion des chéloïdes auriculaires par un traitement associant l'excision chirurgicale de la chéloïde avec conservation d'un rabat cutané, l'injection per et postopératoire intralésionnelle de corticoïdes et le port permanent d'une plaque de silicone. Sur 22 chéloïdes chez 10 patients, on notait 2 récurrences à 16 mois et 20 stabilisations avec 21 mois de recul [11]. Une nouvelle piste thérapeutique des chéloïdes

est proposée dans une étude rétrospective tunisienne évaluant l'application d'une solution de phénol à 40 %. Sur 52 chéloïdes chez 25 patients avec un recul de 12,8 mois, une régression des chéloïdes était constatée dans 75 % des cas, avec des effets indésirables à type de dyschromie (75 %), prurit, infection et ulcération (28 %) [12].

Suture en bourse ou cicatrisation spontanée ?

En cas de perte de substance (PDS) de grande taille, si une réparation par lambeau ou par greffe n'est pas envisagée, deux options se discutent : la première est la cicatrisation spontanée, encore appelée cicatrisation dirigée ; la seconde vise à réduire la surface à cicatrifier en effectuant une suture circonférentielle en bourse tout autour de la PDS en nouant les deux extrémités du fil, permettant ainsi de réduire ou de fermer la plaie. Une étude prospective visant à déterminer si la suture en bourse est supérieure à la cicatrisation spontanée en termes de résultat esthétique a été conduite par une équipe de Boston [13]. L'aspect cicatriciel de deux groupes randomisés ayant une PDS postopératoire du tronc ou des extrémités de plus de 8 mm a été évalué par le patient ainsi que par 2 examinateurs n'ayant pas eu connaissance du mode de réparation.

Le critère d'évaluation principal était représenté par le POSAS (*Patient and observer scar assessment scale*). 42 patients totalisant 48 sites opératoires ont été évalués. Aucune différence significative du score POSAS n'était retrouvée dans les deux groupes. Parmi les critères secondaires d'évaluation, on notait une différence statistique significative en faveur de la suture en bourse pour la vitesse de cicatrisation et l'hypertrophie cicatricielle à 3 mois. La suture en bourse n'est pas à l'origine d'un aspect cicatriciel défavorable par rapport à la cicatrisation spontanée ; elle semble

accélérer la vitesse de cicatrisation et l'hypertrophie cicatricielle à 3 mois.

Fermeture retardée de grandes pertes de substance par des sutures avec serrages itératifs

Une équipe allemande a développé une technique de fermeture de très larges PDS ne pouvant être suturées en un temps, en alternative aux lambeaux ou aux greffes [14]. Elle utilise un système de serrage progressif des sutures, et présente les résultats de 64 patients consécutifs ayant été traités par cette technique. Des points de rapprochement sont posés au fil nylon 0 à 2-3 cm des berges et serrés à travers un dispositif à vis. La tension est ajustée après plusieurs jours jusqu'à ce qu'une suture directe superficielle puisse être réalisée sous anesthésie locale. Dans cette série, la taille moyenne des pertes PDS était de 20 cm², et une fermeture directe a pu être obtenue par rapprochement des berges chez 91 % des patients avec un délai moyen de 11 jours. Deux patients ont eu une greffe différée et 4 une cicatrisation spontanée. D'après les auteurs, ce type de prise en charge évite des techniques de reconstruction plus complexe et n'est pas à l'origine de complications majeures.

Optimisation de la formation chirurgicale pratique des juniors

La formation chirurgicale pratique est indispensable pour l'exercice de la dermatologie interventionnelle. Couplée à l'expérience, elle augmente l'efficacité interventionnelle.

Les pratiques de base telles que les biopsies cutanées et les exérèses simples (en fuseau) de tumeurs de petite taille semblent habituellement maîtrisées. En revanche, les gestes plus complexes ne

sont que rarement enseignés en France en dehors du DIU de chirurgie dermatologique, des différentes FMC ou des ateliers lors des congrès et de ce que le collège des enseignants en dermatologie de France (CEDEF) fait depuis 2011, avec la participation des internes à un séminaire national annuel de dermatologie chirurgicale.

Une étude américaine a cherché à évaluer les dermatologues en formation avec un outil simple mesurant "l'habileté chirurgicale" [15]. Les internes en fin de cursus devaient transmettre une vidéo d'une exérèse fusiforme qu'ils avaient réalisée avec suture en deux plans. Cette vidéo était évaluée par 2 examinateurs et notée à l'aide d'une échelle objective OSATS (*Objective structured assessments of technical skills*). Les scores obtenus étaient bons, 4 à 5/5 pour les éléments mesurés, hormis pour la vitesse de réalisation (3/5). À noter que le nombre de publications par interne était corrélé négativement à la note : plus ils avaient de publications à leur actif, moins ils étaient performants ! Cette constatation semblait accréditer le cliché comme quoi le chirurgien est avant tout un travailleur manuel, et "l'intellectuel" plutôt maladroit !

Pour les auteurs, la vidéo représente une méthode d'évaluation fiable et utile qui pourrait ainsi évaluer objectivement les compétences nécessaires en dermatologie chirurgicale.

Une autre étude a évalué également l'apport de la vidéo dans l'amélioration des acquisitions de techniques chirurgicales [16]. Dans cet essai randomisé réalisé à l'université de Sheffield, était évalué l'apport de la vidéo lors d'un examen obligatoire de deuxième cycle de médecine portant sur les techniques chirurgicales de base (choix du fil de suture, choix des instruments, réalisation de la suture, gestuelle, gestions des déchets...). Les 48 étudiants rencontraient un évaluateur qui leur restituait

les points positifs et négatifs de leur prestation et leur remettait un formulaire avec les items acquis et non acquis de l'examen. La moitié des étudiants recevait un DVD contenant le film de leur évaluation qu'ils devaient regarder le soir. L'ensemble des étudiants était convoqué le lendemain pour repasser l'examen pratique. Les étudiants ayant bénéficié d'un débriefing oral et de la vidéo amélioraient leur note, notamment dans les items techniques tels que la préhension de l'aiguille, la coordination œil-main et la manipulation des instruments et de la peau.

Cela souligne donc que l'amélioration de la prise en charge chirurgicale passe bien évidemment par la formation pratique initiale et continue qu'il convient de promouvoir, mais également par le développement d'outils d'évaluation permettant de perfectionner notre technique.

Chirurgie carcinologique cutanée du nez

La chirurgie carcinologique cutanée du nez a fait l'objet d'un numéro spécial du *British Journal of Dermatology* en 2014. L'art de la reconstruction passe tout d'abord par une bonne connaissance de l'anatomie nasale. Le choix des lambeaux varie en fonction des sous-unités atteintes, de la qualité de la peau, plus ou moins séborrhéique et bien sûr de la taille de la PDS.

1. Réparation du *dorsum* nasal [17]

Dans cette zone, presque tous les lambeaux nécessitent une dissection du muscle transverse pour faciliter les mouvements tissulaires et assurer la viabilité du lambeau. Pour des petites PDS, il est possible de faire un fuseau très allongé (rapport longueur/largeur de 5/1). On peut également greffer le centre de la PDS avec les excès tissulaires des extrémités lorsque la PDS est plus importante.

Les lambeaux d'avancement sont également pratiqués à l'aide d'une incision dans le sillon sus-alaire avec éventuellement le sacrifice d'un croissant cutané péri-alaire.

Le lambeau en îlot nécessite une dissection jusqu'au muscle transverse sans le sectionner complètement, avec souvent une dissection sous-musculaire ou la section du muscle transverse sur un côté seulement.

Pour des PDS conséquentes, un lambeau de rotation de type Rieger est privilégié si un lambeau en hachette n'est pas possible, l'ascension du bord libre narinaire étant rapidement à craindre. Le lambeau est intranasal si le nez est assez long ou remonte le plus souvent jusque dans la glabelle dans les autres cas.

La transposition à partir de la glabelle est utile dans les PDS proximales du *dorsum* (fig. 1 à 3). Dans les formes plus distales, on peut recourir au lambeau bilobé. Ce dernier est toutefois à éviter lorsque la peau est épaisse et séborrhéique en raison des risques de nécrose du lambeau. Dans les PDS très larges et hautes, on peut avoir recours au lambeau fronto-nasal ou à la greffe de peau totale.



FIG. 1 : CBC du *dorsum* (collection P. Guillot).

CHIRURGIE DERMATOLOGIQUE



FIG. 2 : Lambeau nasoglabellaire (collection P. Guillot).



FIG. 3 : Résultat à 4 mois (collection P. Guillot).

2. Réparation de l'auvent nasal [18]

Il s'agit de la partie du nez la moins séborrhéique. Une petite PDS peut se fermer par suture simple ou cicatrisation dirigée, surtout en regard du *canthus* interne. En cas de cicatrisation dirigée, la PDS ne doit pas dépasser en général 1,5 cm et être placée autant au-dessus qu'au-dessous du *canthus* pour éviter un ectropion.

>>> Une PDS proximale peut faire appel à un lambeau de transposition, un lambeau en hachette pour des PDS inférieures à 2 cm en dégraissant bien la peau d'origine glabellaire.

>>> Une PDS distale peut être réparée de différentes manières : un lambeau de transposition jugal, un lambeau bilobé, un lambeau en "cerf volant" à pédicule supérieur en regard du muscle transverse, un lambeau de rotation intranasal remontant jusqu'au *canthus* interne.

Lorsque la lésion concerne une partie de l'aile narinaire, le lambeau bilobé doit être à pédicule médian associé à des points de capiton pour ne pas effacer le sillon sus-alaire.

Un lambeau d'avancement jugal permet également de fermer une PDS jusqu'à 2 cm (fig. 4 à 6). Le lambeau en filot est également réalisable pour des PDS à la fois proximales ou distales. La greffe de peau totale reste une solution de recours.



FIG. 4 : CBC de l'auvent nasal (collection P. Guillot).



FIG. 5 : Lambeau d'avancement jugal (collection P. Guillot).



FIG. 6 : Résultat à 5 mois (collection P. Guillot).

3. Réparation de la pointe nasale [19]

Sur cette peau épaisse et séborrhéique, les incisions sont visibles et le résultat esthétique des interventions plus aléatoire. La cicatrisation dirigée peut être une bonne option pour les petites PDS superficielles. Le fuseau n'est possible que pour les petites PDS sur un nez large et doit se prolonger au dessus de l'os

propre du nez et en dessous de la pointe pour éviter une dépression médiane avec ensellure. Lorsque la PDS est large, ou si le patient a une peau fine, un lambeau est préférable.

Les PDS de moins de 15 mm sont idéalement réparées par un lambeau bilobé. La correction des excès tissulaires est parallèle au sillon sus-alaire et le deuxième lobe est vertical, ce qui évite le déplacement de l'aile narinaire. Un point de capiton est pratiqué si besoin au niveau du sillon sus-alaire. Le lambeau trilobé peut être utile dans les PDS de la partie inférieure de la pointe.

Pour les PDS plus larges jusqu'à 1,5 cm ou intéressant plus de la moitié de la pointe, le lambeau fronto-nasal permet de restaurer la sous-unité anatomique. La riche vascularisation anastomotique du front permet une bonne vitalité du lambeau. Le décollement se fait au-dessus du périoste, et la pointe du lambeau est taillée selon le patron de la PDS. Le pédicule est disséqué plus loin que le rebord orbitaire pour permettre une meilleure mobilité du lambeau. Le sevrage du lambeau se fait habituellement à 3 semaines.

La greffe de peau totale donne des résultats très inconstants, la tendance à la nécrose est fréquente et source de rétractions très inesthétiques. Elle peut aussi être à l'origine de résultats très satisfaisants (fig. 7 et 8).



FIG. 7 : CBC de la pointe nasale (collection P. Guillot).



FIG. 8 : Greffe de peau totale, hyperpigmentation discrète à 6 mois (collection P. Guillot).

4. Réparation de l'aile narinaire [20]

La réparation de l'aile narinaire reste un des plus grands challenges de la chirurgie cutanée. Un meilleur résultat esthétique passe souvent par l'augmentation de la PDS pour reconstruire l'ensemble de la sous-unité anatomique. Cet élargissement doit être néanmoins évité sur une peau épaisse et séborrhéique, ou si cela peut entraîner une gêne fonctionnelle respiratoire nécessitant un ajout de greffon cartilagineux pour éviter le collapsus nasal à l'inspiration profonde.

La reconstruction doit s'attacher à reformer les plis alar et sus-alaire. Il faut distinguer les lésions les plus externes, pouvant classiquement être réparées par le lambeau nasogénien de transposition à pédicule supérieur, des lésions plus médiales où le lambeau bilobé peut être avantageusement proposé (**fig. 9 à 11**).

L'auteur préconise les lambeaux en deux temps de type fronto-nasal ou jugonasal



FIG. 9 : CBC d'un tiers médial de l'aile narinaire (collection P. Guillot).

en dégraissant et taillant avec précision la partie distale du lambeau pour éviter l'effet de mise en boule. Un amincissement plus important peut être fait lorsque le lambeau vient de la joue.

Lorsque la PDS est transfixiante, il est nécessaire de réaliser un lambeau nasogénien replié ou un lambeau fronto-nasal, plus ou moins associé à une greffe cartilagineuse.

Une étude rétrospective de 186 cas de greffe de peau totale sur l'aile narinaire montre de bons résultats [21]. La PDS est élargie à la sous-unité lorsqu'elle intéresse plus de 60 % de la surface de la narine. Les zones donneuses utilisées sont le front, le sillon nasogénien, la peau préauriculaire ou la conque de l'oreille. S'il y a une opération concomitante au niveau du front ou du sillon nasogénien, les excès tissulaires sont utilisés comme greffons. Sinon, on fait appel à la peau glabre préauriculaire ou à la conque si le patient peut gérer les soins de cicatrisation dirigée, sinon la zone rétroauriculaire inférieure, plus séborrhéique.



FIG. 10 : Lambeau bilobé (collection P. Guillot).



FIG. 11 : Résultat à 6 mois (collection P. Guillot).

L'amélioration du résultat esthétique est obtenue, si besoin, par une injection à 3 semaines de corticoïde retard dilué de moitié avec de la lidocaïne à 1 % si la greffe paraît épaisse (29 % des cas), mais aussi par une dermabrasion entre 4 et 6 semaines (36 % des cas).

Lorsque l'intégrité structurelle de l'aile narinaire ou de son bord libre est compromise (< 10 % des cas), on peut recourir à une greffe de cartilage provenant du bord de l'anthélix. Le cartilage est taillé puis introduit dans chaque bord de la PDS avec des petites entailles puis suturé sur le lit de la PDS. Cette série montre de bons résultats sans retentissement fonctionnel narinaire, seulement deux infections jugulées par une antibiothérapie, 2 nécroses partielles de greffe corrigées par une dermabrasion 4 à 6 semaines après l'intervention.

Carcinomes épidermoïdes de l'oreille : facteurs de mauvais pronostic et traitement chirurgical

Les carcinomes épidermoïdes de l'oreille sont connus pour leur agressivité. Les récurrences et les métastases sont particulièrement à craindre. La tentation de conserver le pavillon de l'oreille est grande, tant pour le chirurgien qui possède des techniques lui permettant de reconstituer la forme de l'oreille au prix d'une diminution de taille souvent conséquente que pour le patient qui vit souvent mal le sacrifice de cet organe important. Une équipe strasbourgeoise de plasticiens et de chirurgiens maxillofaciaux encourage cependant à être plus agressif dans la prise en charge chirurgicale du carcinome épidermoïde de l'oreille [22].

Cette étude rétrospective portait sur 28 patients (30 oreilles) dont l'âge moyen était de 79 ans avec une nette prédominance masculine (26 hommes et 2 femmes). Le recul moyen était de 37 mois (17 à 111 mois). Aucun patient

CHIRURGIE DERMATOLOGIQUE

n'a bénéficié de traitement complémentaire, que ce soit radiothérapie ou chimiothérapie. Dans 37 % des cas, la taille tumorale dépassait 2 cm. Deux patients présentaient d'emblée une extension locorégionale, parotidienne et ganglionnaire jugulo-carotidienne.

La chirurgie a comporté 87 % d'exérèses partielles avec 23 exérèses transfixiantes et 3 non transfixiantes. Pour les 13 % d'amputations, la taille tumorale moyenne était de 23 mm et la localisation était proximale (racine de l'hélix, conque, face postérieure du pavillon). Les marges de sécurité étaient de 5 mm dans 31 % des cas, 7 mm dans 23 % des cas et 10 mm dans 46 % des cas. Il y a eu 13 % d'exérèses incomplètes, et les patients ont été réopérés. Le type de reconstruction a été représenté majoritairement par la réparation simple d'une exérèse cunéiforme transfixiante (64 %), puis par un lambeau d'Antia et Buch (13 %).

L'évolution de cette cohorte a été marquée par la survenue d'une récurrence locale chez 6 patients sur 28, avec chez l'un d'eux des métastases pulmonaires à 1 an à l'origine de son décès. Pour toutes ces récurrences, les tumeurs siégeaient au niveau de l'hélix (4 cas dont 3 sur la racine) et la face postérieure de l'oreille. Pour la moitié de ces récurrences, l'exérèse avait été incomplète initialement et avait nécessité une reprise, alors que sur l'échantillon de population indemne de récurrence, le taux d'exérèse incomplète n'était que de 4,5 %.

Les risques aggravant l'évolution tumorale au niveau de l'oreille sont liés au fait qu'il s'agit d'une zone de fusion embryonnaire facilitant la propagation profonde, et à la spécificité anatomique du réseau lymphatique.

Cette notion de gravité relevée dans cette étude portant sur la partie proximale de l'oreille n'est pas admise par tous, et reste à démontrer par des séries plus importantes. En revanche, la grande taille de la

tumeur a un caractère péjoratif reconnu au-delà de 2 cm. Selon les recommandations HAS 2010, la chirurgie de Mohs permet un contrôle des marges plus fiable et un meilleur taux de guérison ; elle n'a pas été pratiquée dans cette série.

Les marges doivent impérativement être respectées d'emblée : 6 mm pour les lésions de moins de 1 cm ; 6 à 10 mm pour les lésions de 1 à 2 cm. Un problème de conservation de l'oreille se pose pour les lésions de plus de 2 cm. En effet, au-delà de 2 cm, une exérèse avec des marges de 1 cm de part et d'autre rend illusoire toute tentative de reconstruction. L'amputation de l'oreille, partielle ou totale, s'impose alors, gage parallèlement d'un meilleur contrôle carcinologique (**fig. 12 à 15**). Si la lésion est distale, la conservation



FIG. 12 et 13 : Carcinome épidermoïde évolué de l'oreille (collection P. Guillot).



FIG. 14 : Marges de 1 cm (collection P. Guillot).



FIG. 15 : Résultat à J15 : PDS > 4 cm, amputation partielle sans réparation (collection P. Guillot).



FIG. 16 : Autre cas d'amputation partielle : respect de la racine de l'hélix permettant le port des lunettes (collection P. Guillot).

de la racine de l'hélix peut permettre le port des lunettes, ce qui est fondamental, notamment chez le sujet âgé (**fig. 16**). La reconstruction à partir de cartilage costal, complexe et source d'interventions multiples sous anesthésie générale, est rarement proposée chez le patient âgé, et l'épithèse fixée à la mastoïde est l'alternative la plus souvent retenue.

Bibliographie

1. SAMAMA CM, RIPART J, RENARD G. Proposition de gestion des nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) en chirurgie ophtalmologique. SFAR; www.sfar.org, mise en ligne le 13/01/2014.
2. WEITZ JI, EIKELBOOM JW, SAMAMA MM. New Antithrombotic Drugs: Anti-thrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141: e120S-e151S.1.
3. HEALEY JS, EIKELBOOM J, DOUKETIS J *et al.* RE-LY Investigators: Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*, 2012; 126:343-348.
4. LIP GY, DURRANI OM, ROLDAN V *et al.* Peri-operative management of ophthalmic patients taking antithrombotic therapy. *Int J Clin Pract*, 2011;65:361-371.
5. BONHOMME F, HAFEZI F, BOEHLER F *et al.* Management of antithrombotic therapies in patients scheduled for eye surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2013;30:449-454.
6. WOLBERINK EA, PASCH MC, ZEILER M *et al.* High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27: 985-989.
7. ALAM M, LEE A, IBRAHIMI OA *et al.* A multistep approach to improving biopsy site identification in dermatology: physician, staff, and patient roles based on a Delphi Consensus. *JAMA Dermatol*, 2014;150: 550-558.
8. IBRAHIM SF. Practice gaps. Wrong-site surgery in dermatology. *JAMA Dermatol*, 2014;150:558-559.
9. BASSAS P. Evaluation of surgical margins in basal cell carcinoma by surgical specialty. *Actas Dermosifiliogr*, 2013;104:133-140.
10. AL ARADI IK, ALAWADHI SA, ALKHAWAJA FA *et al.* Ear lobe keloids: a pilot study of the efficacy of keloidectomy with core fillet flap and adjuvant intralesional corticosteroids. *Dermatol Surg*, 2013;39: 1514-1519.
11. DE SOUSA RF, CHAKRAVARTY B, SHARMA A *et al.* Efficacy of triple therapy in auricular keloids. *J Cutan Aesthet Surg*, 2014;7: 98-102.
12. MSEDDE M, MESRATI H, KTAARI S *et al.* La phénolisation: un nouveau traitement des chéloïdes. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2014;141:493-499.
13. JOO J, CUSTIS T, ARMSTRON AW *et al.* Purse-string suture versus second intention healing. Results of a randomized, blind clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2014 nov [Epub ahead of print]
14. FELCHT M, KOENEN W, WEISS C *et al.* Delayed closure of complex defects with serial tightening of loop sutures- clinical outcome in 64 consecutive patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:454-460.
15. ALAM M, NODZNSKI M, YOO S *et al.* Objective Structured Assessment of Technical Skills in Elliptical Excision Repair of senior Dermatology Residents. *JAMA Dermatol*, 2014;150:608-612.
16. FARQUARSON AL, CRESSWELL AC, BEARD JD *et al.* Randomized trial of the effect of video feedback on the acquisition of surgical skills. *Br J Surg*, 2013;100:1448-1453.
17. VINCIULLO C. Reconstructing the nasal dorsum. *Br J Dermatol*, 2014;171:7-16.
18. SALMON PJ. Repair of the nasal sidewall. *Br J Dermatol*, 2014;171:17-22.
19. STIGALL L, ZITELLI J. Reconstructing the nasal tip. *Br J Dermatol*, 2014;171:23-28.
20. COOK JL. The reconstruction of the nasal ala with interpolated flaps from the cheek and forehead: design and execution modifications to improve surgical outcomes. *Br J Dermatol*, 2014;171:29-36.
21. TAN E, MORTIMER N, SALMON P. Full-thickness skin grafts for surgical defects of the nasal ala: a comprehensive review, approach and outcomes of 186 cases over 9 years. *Br J Dermatol*, 2014;170:1106-1113.
22. GANEVAL-STOLLA, BRUANT-RODIER C, DISSAUX C *et al.* Carcinomes spinocellulaires de l'oreille: facteurs de gravité et traitement chirurgical, à propos de 30 cas. *Ann Chir Plast Esthet*, 2014;59:226-231.

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

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

☐ **oui**, je m'abonne à **Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénéréologie**

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels



[Bulletin d'abonnement]

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf en laser ?



→ M. JOURDAN, M. NAOURI,
J.-M. MAZER
Centre Laser international de la Peau,
PARIS.

En 2014, les lasers nanosecondes, de type déclenché, c'est-à-dire ceux que l'on nomme habituellement les lasers Q-switched, se sont vus de plus en plus "concurrents" par un nouveau type de laser aux impulsions plus courtes, exprimées en picosecondes : les lasers picosecondes. La réduction de la durée d'impulsion permet théoriquement, en matière de détatouage, d'améliorer l'efficacité (l'impact photomécanique de ces lasers de détatouage, et donc leur efficacité, est inversement proportionnelle à la durée d'impulsion) et, dans le même temps, de simplifier les suites et d'optimiser la tolérance en réduisant l'effet thermique.

Par ailleurs, les nanoparticules d'or (en fait de silice et d'or), couplées à un laser diode 810 nanomètres auquel elles servent de chromophore, représentent

un énorme espoir d'avoir enfin à notre disposition un traitement laser efficace, durable, et bien toléré de... l'acné vulgaire, c'est-à-dire de la pathologie que nous rencontrons le plus souvent en consultation !

Acné et laser : la révolution est elle en marche ?

La révolution initiée en 2014 pourrait bien concerner la plus commune des pathologies dermatologiques : l'acné vulgaire ! Un protocole innovant, inspiré de la nanotechnologie, a fait son entrée parmi les alternatives interventionnelles. Il s'agit d'une sorte de PDT améliorée, faisant appel à un photosensibilisant artificiel plutôt qu'à des précurseurs de porphyrines endogènes. Il était temps de bousculer les acquis en ce domaine car les tentatives précédentes n'ont pas toujours répondu à leurs promesses.

En termes physiopathologiques, l'acné reste une maladie du follicule pilo-sébacé [1]. La résistance accrue de *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) aux antibiotiques, la législation de plus en plus contraignante entourant la prescription d'isotrétinoïne, le retrait momentané de certaines molécules (Diane 35) et la nécessité d'une compliance sans faille pour une pathologie chronique, incitent les praticiens à se pencher sur des solutions alternatives, telles les lasers.

Pour schématiser, on considère que l'action des lasers peut se faire de deux manières : en réduisant la charge bactérienne en *P. acnes* (la cible étant les porphyrines qu'il produit) ou en réduisant

la taille et l'activité des glandes sébacées, et donc la production de sébum.

1. Les techniques ciblant le *P. acnes* via les porphyrines

Ces techniques sont la lumière bleue, les IPL, le laser KTP et le laser à colorant pulsé. Dans la glande sébacée acnéique, *P. acnes* produit de la protoporphyrine IX et de la coproporphyrine III qu'il accumule en son sein. Ces porphyrines absorbent avec prédilection une certaine émission photonique dont la conversion énergétique induira une chaîne de réactions aboutissant à la mort cellulaire (du *P. acnes* en l'occurrence).

>>> La lumière bleue est censée être la lumière du visible la plus efficace pour photoactiver les porphyrines du *P. acnes*. En 2002, l'équipe de Kawada montrait une amélioration de 64 % des lésions d'acné chez les patients ayant eu 2 séances de LED bleues sur 5 semaines et l'évaluation *in vitro* montrait une diminution de *P. acnes* [2]. Citons également l'étude de 2005 où la lumière bleue s'avérait supérieure au traitement topique par clindamycine : 34 % d'amélioration pour la LED vs 14 % [3]. En monothérapie, la lumière bleue ne permet pas l'amendement de l'acné à long terme car le *P. acnes* recolonise rapidement les glandes sébacées. L'étude contrôlée, randomisée, réalisée en 2013 sur 35 patients, montrait que le traitement à domicile par LED associant lumières rouge et bleue (2,5 min deux fois par jour pendant 1 mois) permettait une diminution de 77 % des lésions inflammatoires et de 54 % des non inflammatoires par rapport au groupe contrôle [4].

>>> **Les IPL** ont été proposées. Toutefois, les études restent peu concluantes, surtout sur le long terme, puisque les glandes sébacées sont vite recolonisées. Une récente étude randomisée conduite chez 50 patients a d'ailleurs montré la supériorité sur 5 semaines de l'application du peroxyde de benzoyle 5 % comparativement au traitement par IPL [5]. Sur le plan histopathologique, une étude d'avril 2014 montrait, sur 21 patients souffrant d'une acné minime à modérée du dos, et après 4 séances d'IPL 530 nm sur 2 mois, une diminution significative du nombre de lésions inflammatoires et une diminution de l'expression du TLR2 et du TNF α . Il y aurait donc un effet anti-TNF α indépendant de la régulation par l'IL10 expliquant l'efficacité (même modérée) du traitement [6].

>>> En 2005, une équipe montrait une amélioration peu significative des lésions (de 20,7 %) 4 semaines après la réalisation de 4 séances de laser **KTP** [7]. En 2011, une autre étude ne montrait pas de différence significative entre la pratique hebdomadaire (sur 1 mois) ou bihebdomadaire (sur 15 jours) des 4 séances de KTP nécessaires à l'amélioration de l'acné [8].

>>> **Le laser à colorant pulsé** faisait l'objet d'une étude encourageante en 2003 qui montrait que, sur les 31 patients traités, les lésions globales d'acné avaient diminué de 50 % 12 semaines après la séance *versus* 9 % pour le groupe placebo [9]. Mais d'autres études postérieures s'avéraient décevantes [10, 11].

2. Les techniques ciblant les glandes sébacées

Les techniques ciblant les glandes sébacées ont pour but de diminuer leur taille et de réduire la production de sébum par un mécanisme de photothermolyse, le plus spécifique possible de la glande sébacée. En théorie, cela semble plus intéressant, laissant espérer un effet durable.

L'effet du laser diode 1450 nm appelé Smoothbeam sur les glandes sébacées a été rapporté dès 2002 dans une étude qui montrait, chez 27 patients souffrant d'acné polymorphe du dos, une diminution de 98 % des lésions 6 mois après 4 séances réalisées à 3 semaines d'intervalle [12]. Une autre étude de l'équipe de Ross a été présentée en 2003 à l'ASLMS concernant l'acné polymorphe du visage chez 15 patients, et montrait une diminution de 65 % des lésions d'acné à 3 mois du traitement. Une étude de 2006 évaluait les effets à long terme chez les patients ayant reçu 3 séances à 3-4 semaines d'intervalle. On observait une réduction de 76 % des lésions d'acné à 12 mois du traitement. La réduction de la production de sébum (mesurée par Sebutape) persistait également, confirmant l'hypothèse d'une véritable involution glandulaire [13]. Une étude plus récente montrait également le maintien des résultats à 12 mois (diminution des lésions d'acné de 31 %), et notait que la réalisation d'une séance de LCP préalable réduisant les phénomènes inflammatoires ne permettait pas de diminuer les douleurs liées au Smoothbeam (EVA à 6,9/10 en moyenne), principal facteur limitant du traitement [14]. L'intérêt est donc la persistance des résultats dans le temps, s'approchant de ce qu'on connaissait avec l'isotrétinoïne, mais sans en avoir les contraintes de prescription ni les effets indésirables.

Le laser Erbium:Glass 1540 nm (Aramis de Quantel Medical) a aussi été évalué : une étude montrait son efficacité, avec la réduction de 78 % des lésions d'acné après quatre traitements dispensés à 1 mois d'intervalle chez 25 patients [15]. Une autre étude concluait à de très bons résultats à long terme. 18 patients atteints d'acné faciale polymorphe ayant reçu 4 séances à 1 mois d'intervalle ont été revus à 2 ans, et la réduction des lésions d'acné était toujours de 73 %. On retiendra qu'il n'y avait pas eu d'effets indésirables associés. Les biopsies

montraient bien une raréfaction et une miniaturisation des glandes sébacées et des follicules pilosébacés, sans autres lésions dermoépidermiques [16]. Enfin, une étude plus récente, non randomisée et non contrôlée sur 20 patients, avait le mérite de rappeler l'intérêt de l'utilisation de ce laser chez des patients atteints simultanément d'acné et de cicatrices d'acné [17].

Proche du 1540 nm, il faut citer aussi le laser fractionné 1550 nm. Anecdotique mais une étude récente, cette fois contrôlée et randomisée, au cours de laquelle 24 patients ont bénéficié de 4 séances de laser 1550 nm à 2 semaines d'intervalle, montrait une réduction du nombre de lésions et une diminution de la taille des glandes sébacées à 1 an [18].

En décembre 2013, une étude prospective coréenne montrait l'effet sébo-suppressif d'un seul traitement par radiofréquence fractionnée en *micro-needling* : l'amélioration de l'acné était maximale à 2 semaines mais les lésions réapparaissaient rapidement [19]. En juillet 2014, une étude prospective évaluait l'effet sur des acnés modérées après 3 séances réalisées à 1 mois d'intervalle chez 25 patients. On notait une réduction des lésions d'acné et de la production de sébum, mais les lésions inflammatoires répondaient mieux que les rétentionnelles et les patients présentaient parfois, dans les suites, des petits saignements punctiformes correspondant aux points d'infraction des aiguilles [20].

De nombreuses études ont montré l'efficacité de la **photothérapie dynamique** avec l'acide aminolévulinique (ALA) et le méthylaminolévulinate (MAL). Il s'agit d'un précurseur de porphyrines photoactivables. Entre la façon d'appliquer le produit, le temps d'incubation, le type de lésions d'acné et la lumière utilisée, il est difficile de définir un protocole standardisé de toutes les études publiées. On retiendra qu'on constate

LASER

souvent une meilleure efficacité de la PDT sur les lésions inflammatoires et que la lumière rouge (635 nm) est souvent privilégiée du fait de sa profondeur de pénétration, permettant d'atteindre les glandes sébacées dans le derme moyen. Enfin, l'effet cytotoxique de la PDT nécessaire à son efficacité s'accompagne d'effets secondaires tels que des douleurs importantes en cours de séance et un érythème suivi de croûtes durant 2-3 semaines [21].

3. La révolution ?

C'est tout récemment qu'une nouvelle technique a fait son apparition. En mars 2015 et dans la continuité de ce qui avait été présenté au congrès de l'ASLMS de Phoenix en 2014, un article de l'équipe de D. Paithankar présentait un nouveau traitement de l'acné par photothermolyse sélective des follicules sébacés sous un laser diode 810 nm (dont nous disposons déjà pour l'épilation) suite à l'application topique de microparticules d'or. Le protocole se nomme Sebacia. Le principe est d'appliquer des microparticules sur la peau qui pénétreront jusqu'aux glandes sébacées, s'y concentreront électivement et absorberont spécifiquement la lumière d'un laser, entraînant alors des lésions sélectives des glandes sébacées de type photothermolyse. Ces microparticules de silice recouvertes d'or sont appliquées au sein d'une solution, et leur pénétration jusqu'aux glandes sébacées peut être potentialisée par un appareil utilisant un système vibratoire. Elles possèdent un pic d'absorption proche de 800 nm, ce qui explique l'utilisation d'un laser diode 810 nm, (*LightSheer Lumenis* par exemple) identique à celui déjà utilisé en épilation. L'absorption élective pourra induire les lésions thermiques (prouvées à l'histologie). Il s'agit donc d'une variété de photothérapie dynamique.

L'étude a montré que, suite à ce traitement, l'inflammation était modérée (érythème de type post-épilation) et l'examen cli-



FIG. 1 : Exemple de résultat de traitement Sebacia + laser diode, avant et 12 semaines la troisième séance.

nique comparatif révélait une amélioration très significative des lésions d'acné inflammatoire après trois traitements réalisés à 1 ou 2 semaines d'intervalle. Par ailleurs, les lésions inflammatoires étaient significativement réduites à 12 et 16 semaines en comparaison au traitement placebo. À 6 mois de la fin du traitement, les lésions inflammatoires avaient diminué de 61 %. Par ailleurs, les suites étaient simplement marquées par un léger œdème périfolliculaire qui durait moins de 30 minutes [22]. Un protocole de traitement donc très simple, avec des suites légères... et une efficacité semble-t-il importante. À confirmer bien sûr... (*fig. 1*).

Avec le développement des techniques interventionnelles et cette révolution de la nanotechnologie qui s'annonce, on peut imaginer un avenir où, pour traiter ses patients acnéiques, le dermatologue n'aura plus recours uniquement à son ordonnancier. Il pourra proposer directement un traitement interventionnel simple, court et bien toléré. Les résultats ne seront plus tributaires de la compliance du patient, ils seront durables (voire relativement permanents, comme l'est l'épilation laser), les effets secondaires systémiques, tels que ceux que l'on observe avec l'isotrétinoïne *per os*, seront inexistantes et les effets secondaires à types de petites inflammations très supportables...

Lasers picosecondes

La nouveauté importante de ces dernières années est la mise à disposition d'une évolution des lasers Q-switched, à savoir les lasers picosecondes. Rappelons que la différence entre ces deux types de lasers consiste en la réduction de leur durée d'impulsion. Alors qu'elle est habituellement exprimée en nanosecondes pour les Q-switched, elle est exprimée ici en picosecondes (la picoseconde est le millième de la nanoseconde qui est elle-même le milliardième de la seconde...).

À titre d'exemple, la plupart des lasers Q-switched alexandrite émettent avec des durées d'impulsion de l'ordre de 50 à 80 nanosecondes, alors que les lasers picoseconde peuvent atteindre des durées d'impulsion réduites de l'ordre de 500 picosecondes environ, suivant les modèles (distribués chronologiquement par Cynosure, Syneron-Candela, Cutera). Ainsi, la réduction est de l'ordre d'un rapport de 1 à 100 pour cette longueur d'ondes. En fonction des différents modèles, les longueurs d'ondes proposées sont variées : alexandrite et bientôt KTP et Nd:YAG pour Cynosure, KTP et Nd:YAG pour Candela et Cutera. La véritable question est de savoir si ces lasers, en permettant une telle réduction de la durée d'impulsion (ce qui pose aussi des problèmes technologiques et implique un coût de revient nettement plus élevé), apportent vraiment quelque chose en pratique, pour le praticien et surtout pour le patient.

Plusieurs publications ont tenté de confirmer les espoirs envisagés [23-26]. En effet, la réduction de la durée d'impulsion permet à la fois, sur un plan théorique, de réduire l'effet thermique et donc de simplifier les suites du traitement, et par ailleurs d'augmenter l'effet photomécanique qui est lui-même inversement proportionnel à la durée d'impulsion. Or, l'effet photomécanique est responsable de l'efficacité,

en particulier dans le cas de traitements de tatouages. Ensuite, la couleur du tatouage déterminera toujours, comme avec les Q-switched, le choix de la meilleure longueur d'onde. Autrement dit, on peut espérer une meilleure efficacité pour deux raisons : d'une part, grâce à l'augmentation de l'effet photomécanique et, d'autre part, par la réduction de l'effet thermique qui autorise une diminution du délai interséances. En effet, la tolérance est optimisée par la diminution de l'effet thermique : ainsi, la durée globale nécessaire à l'effacement d'un tatouage se trouvera nettement diminuée.

C'est ce que semble nous montrer ces publications encore récentes certes, et qui devront être confirmées, mais il apparaît déjà évident aux médecins qui utilisent ces lasers que le nombre global de séances est diminué, probablement pas dans un rapport de 1 à 2 comme nous pouvions l'espérer, mais peut-être de 30 %, alors que l'écart entre les séances est réduit de 2 mois pour les nanosecondes à 1 mois seulement, grâce à la simplification des effets secondaires. Cela entraîne mathématiquement une diminution au moins égale à la moitié du délai global de traitement.

À titre d'exemple, il est facile de comprendre que si un détatouage classique réclamait 12 à 15 séances (ce qui n'est pas rare) espacées de 2 mois avec un Q-switched, le fait de nécessiter 8 à 10 séances avec un picolaser, avec un écart interséance de seulement 1 mois, fait que la durée totale de traitement passera de 2-3 ans avec un Q-switched à 1 an environ avec le picolaser.

Force est donc de reconnaître aujourd'hui que, si les études objectives de bonne qualité sont encore rares, les premières impressions des utilisateurs présentées lors de divers congrès confirment que l'utilisation d'un laser picoseconde n'est pas en soi une révolution totale, mais plutôt un véritable progrès

en diminuant de moitié la durée totale des traitements.

Ce progrès est fondamental, car c'est justement ce qu'attendaient nos patients qui, pour la plupart, trouvaient les traitements trop longs. Des enquêtes américaines montrent en effet que près de 1/3 des patients arrêtent leurs traitements pour la simple raison qu'ils sont trop longs et qu'au début leur tatouage n'est pas "amélioré" mais, au contraire, "abîmé". C'est une différence importante avec un angiome plan. En effet, nous savons que le traitement d'un angiome plan demandera plusieurs années, avec des séances espacées d'environ 3 mois, mais l'avantage est ici que, dès la première séance, l'angiome devient un peu plus clair avec une amélioration continue, ce qui n'est pas le cas des tatouages qui commencent par être "défigurés" !

Bibliographie

1. DAS S, REYNOLDS RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol*, 2014;15: 479-488.
2. KAWADA A, ARAGANE Y, KAMEYAMA H *et al*. Acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrow-band, blue light source: an open study and in vitro investigation. *J Dermatol Sci*, 2002;30:129-135.
3. GOLD MH1, RAO J, GOLDMAN MP *et al*. A multicenter clinical evaluation of the treatment of mild to moderate inflammatory acne vulgaris of the face with visible blue light in comparison to topical 1% clindamycin antibiotic solution. *Drugs Dermatol*, 2005;4:64-70.
4. KWON HH1, LEE JB, YOON JY *et al*. The clinical and histological effect of home-use, combination blue-red LED phototherapy for mild-to-moderate acne vulgaris in Korean patients: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2013;168:1088-1094.
5. EL-LATIF A, HASSAN FA, EL-SHAHED AR *et al*. Intense pulsed light versus benzoyl peroxide 5% gel in treatment of acne vulgaris. *Lasers Med Sci*, 2014;29:1009-1015.
6. TAYLOR M1, PORTER R, GONZALEZ M. Intense pulsed light may improve inflammatory acne through TNF- α down-regulation. *J Cosmet Laser Ther*, 2014;16:96-103.

LASER

7. BAUGH WP, KUCABA WD. Nonablative phototherapy for acne vulgaris using the KTP 532 nm laser. *Dermatol Surg*, 2005; 31:1290-1296.
8. YILMAZ O, SENTURK N, YUKSEL EP *et al.* Evaluation of 532-nm KTP laser treatment efficacy on acne vulgaris with once and twice weekly applications. *J Cosmet Laser Ther*, 2011;13:303-307.
9. SEATON ED, CHARAKIDA A, MOUSER PE *et al.* Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomised controlled trial. *Lancet*, 2003;362:1347-1352.
10. ORRINGER JS, KANG S, HAMILTON T *et al.* Treatment of acne vulgaris with a pulsed dye laser: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004;291:2834-2839.
11. SEATON ED, MOUSER PE, CHARAKIDA A *et al.* Investigation of the mechanism of action of nonablative pulsed-dye laser therapy in photorejuvenation and inflammatory acne vulgaris. *Br J Dermatol*, 2006;155:748-755.
12. PAITHANKAR DY, ROSS EV, SALEH BA *et al.* Acne treatment with a 1,450 nm wavelength laser and cryogen spray cooling. *Lasers Surg Med*, 2002;31:106-114.
13. JIH MH, FRIEDMAN PM, GOLDBERG LH *et al.* The 1450-nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris: dose-response and 12-month follow-up study. *J Am Acad Dermatol*, 2006;55:80-87.
14. TSILIKA K, HUGUES R, ORTONNE JP *et al.* Traitement des acnés sévères ou réfractaires avec le laser diode à 1450 nm. *Ann Dermatol Venerol*, 2011;138:A185-186.
15. BOINEAU D, ANGEL S, AUFFRET N *et al.* Treatment of active acne with an erbium glass (1.54 micron) laser. *Lasers Surg Med*, 2004;16:S55.
16. ANGEL S, BOINEAU D, DAHAN S *et al.* Treatment of active acne with an Er:Glass (1.54 microm) laser: a 2-year follow-up study. *J Cosmet Laser Ther*, 2006;8:171-176.
17. ISARRÍA MJ, CORNEJO P, MUÑOZ E *et al.* Evaluation of clinical improvement in acne scars and active acne in patients treated with the 1540-nm non-ablative fractional laser. *J Drugs Dermatol*, 2011;10:907-912.
18. MONEIB H, TAWFIK AA, YOUSSEF SS *et al.* Randomized split-face controlled study to evaluate 1550-nm fractionated erbium glass laser for treatment of acne vulgaris-an image analysis evaluation. *Dermatol Surg*, 2014;40:1191-1200.
19. LEE KR, LEE EG, LEE HJ *et al.* Assessment of treatment efficacy and sebosuppressive effect of fractional radiofrequency microneedle on acne vulgaris. *Lasers Surg Med*, 2013;45:639-647.
20. KIM ST, LEE KH, SIM HJ *et al.* Treatment of acne vulgaris with fractional radiofrequency microneedling. *J Dermatol*, 2014; 41:586-591.
21. ASAYAMA-KOSAKA S, AKILOV OE, KAWANA S. Photodynamic Therapy with 5% δ -Aminolevulinic Acid is Safe and Effective Treatment of Acne Vulgaris in Japanese Patients. *Laser Ther*, 2014;23: 115-120.
22. PAITHANKAR D, SAKAMOTO FH, FARINELLI W *et al.* Acne Treatment Based on Selective Photothermolysis of Sebaceous Follicles with Topically Delivered Light Absorbing Gold Microparticles. *Invest Dermatol*, 2015. doi: 10.1038/jid.2015.89.
23. ROSS V, NASEEF G, LIN G *et al.* Comparison of responses of tattoos to picosecond and nanosecond Q-switched neodymium: YAG lasers. *Arch Dermatol*, 1998;134: 167-171.
24. LUEBBERDING S, ALEXIADES-ARMENAKAS M. New tattoo approaches in dermatology. *Dermatol Clin*, 2014;32:91-96.
25. IZIKSON L, FARINELLI W, SAKAMOTO F *et al.* Safety and effectiveness of black tattoo clearance in a pig model after a single treatment with a novel 758 nm 500 picosecond laser: a pilot study. *Lasers Surg Med*, 2010;42:640-646.
26. BRAUER J, GERONEMUS R *et al.* Successful and Rapid Treatment of Blue and Green Tattoo Pigment With a Novel Picosecond Laser. *Arch Dermatol*, 2012;148:820-823.

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