

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



Mensuel #

251

• Avril 2016
Cahier 1



L'ANNÉE
THÉRAPEUTIQUE
QUOI DE NEUF
EN 2015 ?



 **Picato**[®]
(mébutate d'ingénol) Gel
150 µg/g, 500 µg/g

Traitement des Kératoses Actiniques*

Traitement cutané des Kératoses Actiniques discrètes, cliniquement typiques,
non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques chez les adultes

LEO[®]

*discrètes cliniquement typiques, non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques



Place dans la stratégie thérapeutique : Picato[®] sera donc réservé aux kératoses actiniques cliniquement typiques, discrètes, non-hypertrophiques, non-hyperkératosiques, multiples et rapprochées, en cas de contre-indication aux traitements de première intention et en premier lieu à la cryothérapie. En cas d'échec de la prise en charge initiale bien conduite, il n'y a pas de donnée disponible permettant d'orienter le choix du prescripteur (avis de la commission de la transparence de Picato[®] du 26 juin 2013)

LEO Pharma
2 rue René Caudron
78960 Voisins le Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00
www.leo-pharma.fr





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

Programme
validant
le DPC

Jeudi 22 septembre 2016

Peau et œil

Sous la présidence du Pr E. Gabison

Peau et système nerveux

Sous la présidence du Pr D. Bessis

Vendredi 23 septembre 2016

De l'immunité aux maladies inflammatoires

Sous la présidence du Pr O. Dereure et du Pr J.-D. Bouaziz



Possibilité d'inscription sur www.jird.info

DPC N°
12261600005

JEUDI 22 SEPTEMBRE 2016 (8 H – 12 H 30)

PEAU ET ŒIL

Sous la présidence du Pr E. Gabison

Allocution d'ouverture

Mises au Point Interactives

- Blépharites et pathologies cutanées
- Esthétique des paupières: des traitements dermatologiques à la chirurgie plastique

Questions flash

- Conjonctivites fibrosantes: le point de vue de l'ophtalmologiste
- Conjonctivites fibrosantes: le point de vue du dermatologue
- Rosacée oculaire: une pathologie méconnue
- Réaction du greffon contre l'hôte oculaire: juste une sécheresse?
- Eczéma des paupières: l'à-peu-près n'est pas une solution
- Petits signes oculaires, grandes maladies de système
- Paupières infiltrées: quel arbre décisionnel?

Discussion générale

DPC N°
12261600006

JEUDI 22 SEPTEMBRE 2016 (14 H – 18 H 15)

PEAU ET SYSTÈME NERVEUX

Sous la présidence du Pr D. Bessis

Mises au Point Interactives

- Prurit *sine materia* et du sujet âgé: une maladie des petites fibres?
- Rasopathies: l'exemple de la NF1

Questions flash

- Devant quel signe cutané doit-on évoquer une dysraphie spinale et quels examens pratiquer?
- Glossodynies: pièges diagnostiques
- Érythermalgie: quand y penser?
- Érythermalgie: un exemple de canalopathie aux cibles thérapeutiques nouvelles
- Nouveaux traitements de l'hyperhidrose
- Signes cutanés indispensables à connaître devant faire évoquer une atteinte neurologique chez l'enfant
- Quels sont les hémangiomes à risque pouvant faire évoquer une atteinte du système nerveux?
- Connaissez-vous le "red scrotum syndrome"?

Discussion générale

Cas cliniques

VENDREDI 23 SEPTEMBRE 2016 (9 H – 18 H 00)
DE L'IMMUNITÉ AUX MALADIES INFLAMMATOIRES
Sous la présidence des Prs O. Dereure et J.-D. Bouaziz

DPC N°
12261600007

Allocutions d'ouverture

Mises au Point Interactives

- Reste-t-il des voies à moduler dans le psoriasis? Concepts actuels et futures voies
- Microbiome et maladies inflammatoires
- Pelade, vitiligo: se dirige-t-on enfin vers des traitements efficaces?
- L'immunologie de l'atopie et les traitements immunomodulateurs de demain

Discussion générale

Questions flash

- Pourquoi si peu de progrès dans le traitement du lupus cutané?
- Quel bilan et quel suivi pour le purpura rhumatoïde en 2016?
- Quels signes dermatologiques doivent faire évoquer une maladie auto-inflammatoire?
- Contraception chez une patiente lupique: le *b.a.-ba*
- Quand le dermatologue doit-il penser à un déficit immunitaire?
- Quand faut-il penser à une urticaire systémique?
- Les syndromes sclérodermiformes: ne pas se tromper!
- Conduite à tenir devant un syndrome de Sweet
- L'urticaire chronique en 10 questions
- Quels sont les examens complémentaires de débrouillage et leur pertinence en cas de suspicion de maladie auto-immune?
- Y a-t-il des "vrais" nouveaux traitements de l'acné?
- Le mastocyte dans tous ses états
- Algorithme décisionnel et espoirs thérapeutiques dans les mastocytoses

Questions aux experts

Un site dédié aux 12^{es} JIRD



Pour nous retrouver, vous pouvez :

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

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

* Xolair® (150 mg solution injectable) est indiqué, en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1⁽¹⁾.



D17169 - Novembre 2015 - 15/07/61971520/PM/002

PRENDRE L'URTICAIRE* À BRAS LE CORPS

Médicament d'exception :
prescription dans le respect des termes de la FIT

Les mentions légales sont disponibles sur la base de données publique des médicaments. (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Xolair®.

réalités

THÉRAPEUTIQUES
EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0117 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 2^e trimestre 2016



Avril 2016 #251
Cahier 1

⇒ L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE QUOI DE NEUF EN 2015?

- 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 dans les dermatoses allergiques ?**
O. Bayrou
- 42** **Quoi de neuf en onco-dermatologie ?**
S. Monestier, C. Gaudy-Marqueste
- 54** **Quoi de neuf dans l'acné ?**
F. Ballanger-Desolneux
- 64** **Quoi de neuf dans le cuir chevelu ?**
P. Reygagne
- 77** **Quoi de neuf en pathologie unguéale ?**
R. Baran
- 82** **Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?**
H. Aubert
- 88** **Quoi de neuf en chirurgie dermatologique ?**
S. Lagrange, D. Lebas, A. Ly
- 95** **Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?**
C. Beylot
- 107** **Quoi de neuf en laser ?**
M. Jourdan, J.-M. Mazer,
N. Scharz, G. Sebille

Un cahier 2 : "La prise en charge de la kératose actinique sous forme de champ",
et un cahier 3 : "SpeedPso",
sont routés avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 63.



Otezla[®]
(aprémilast)^{30 mg}
comprimés



Reprendre confiance au quotidien

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

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

NOUVEAU

OTZ16009 - Visa n°16/01/60418716/PM/009 - Janvier 2016

Psoriasis en plaques*

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

Rhumatisme psoriasique*

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

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

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

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

* Médicament non disponible à la date du 22/01/2016, dossier de remboursement à l'étude.

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

2. CHMP. Rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Otezla[®] - 20 novembre 2014. EMA/CHMP/476353/2014. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003746/WC500182629.pdf (dernière consultation le 10/07/15).



L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf dans le psoriasis ?



→ J. PARIER¹, M. PERRUSSEL², M. JEANMOUGIN³, P.-A. BÉCHEREL⁴, E. BEGON⁵

¹ Cabinet de Dermatologie, SAINT-MAUR-DES-FOSSÉS.
Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.
Membre de l'association RESOPSO.

² Cabinet de Dermatologie, AURAY.

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

⁴ Unité de Dermatologie et d'Immunologie Clinique, Hôpital Privé, ANTONY.

⁵ Service de Dermatologie, Hôpital René-Dubos, PONTOISE.
Secrétaire général de l'association RESOPSO.

Toujours beaucoup de publications au sujet du psoriasis. Il ne faut pas oublier, quand on voit un patient psoriasique, de passer le temps nécessaire avec lui afin de dépister d'éventuelles comorbidités. Même si leur liste s'allonge sans doute de façon un peu abusive, de nombreuses comorbidités sont avérées et il est important de les repérer pour éviter qu'elles ne s'aggravent.

Les biothérapies – qui semblent de plus en plus avoir un bon rapport efficacité/tolérance – ont révolutionné le traitement des psoriasis sévères. De nouvelles biothérapies apparaissent sur le marché, dont les objectifs en termes de résultat sont encore plus ambitieux. Nous serons d'ailleurs en première ligne au moment de la commercialisation, car l'indication dermatologique a été validée avant que ne soient terminés les essais en rhumatologie. Les biosimilaires arrivent, pour les premières mises sur le marché, avec les questions que l'on peut se poser sur leur similarité.

Les psoriasis plus légers ne sont pas oubliés dans les recherches. Il faut dire que ce sont les plus nombreux et que nous manquons de moyens thérapeutiques nouveaux, efficaces et peu astreignants, capables de stimuler l'adhésion du patient à son traitement. De nombreux essais cliniques sont en cours pour ces patients.

Pour les psoriasis modérés, une nouvelle molécule *per os* va bientôt être commercialisée. Moyennement efficace statistiquement, elle est cependant bien tolérée et simple de prescription, et devrait donc s'introduire dans nos habitudes thérapeutiques.



→ M. PERRUSSEL

Comorbidités et psoriasis

Les comorbidités n'ont pas quitté la une des informations au cours de cette dernière année. L'arrivée de nouvelles armes

thérapeutiques implique davantage le dermatologue dans le dépistage de ces comorbidités, lui permettant d'adapter au mieux la prise en charge de ses patients.

La connaissance de la physiopathologie du psoriasis et des cibles des différents médiateurs intervenant dans cette pathologie permet d'apprécier les interférences sur le plan thérapeutique. Il en est ainsi des anti-TNF α , qui sont anti-inflammatoires à la fois sur la plaque de psoriasis et sur la plaque d'athérome, alors que les anti-IL-17 ont une action antagoniste sur les deux cibles. Le choix du traitement sera donc fonction du profil du patient.

Les conférences de consensus se succèdent pour justifier la prise en charge

précoce des comorbidités dans le psoriasis, et mettent le dermatologue en position de sentinelle et de pivot dans la prise en charge sanitaire des patients psoriasiques [1]. Il convient de faire le bilan des 11 comorbidités principales : rhumatisme psoriasique, hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, obésité (n'oubliez pas votre mètre ruban !), diabète non insulino-dépendant, syndrome métabolique, NASH (*Non alcoholic steatohepatitis*), dépression, tabagisme, alcoolisme, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), et en particulier la maladie de Crohn. Au-delà du risque sanitaire, l'efficacité des thérapeutiques se réduit davantage en raison de la perte de compliance chez les patients présentant un

PSORIASIS

syndrome métabolique ou une dépression [2].

L'intérêt des grandes cohortes est souligné par les études épidémiologiques rapportées par une équipe danoise [3]. Celle-ci rapporte ainsi une association entre psoriasis sévère et sclérose en plaques, ainsi qu'une augmentation significative du risque de psoriasis chez les enfants asthmatiques. Enfin, la sarcoïdose serait augmentée chez les psoriasiques, mais l'étude ne la met pas en relation avec les traitements suivis. Surtout, il convient d'éliminer une tuberculose chez nos patients traités par immunomodulateurs. La même cohorte danoise met en évidence l'association entre apnée du sommeil et psoriasis.

En France, il serait souhaitable d'inclure la population suivie en libéral aux structures hospitalières trop limitées afin de développer de véritables cohortes correspondant à la population réelle.

Vous avez dû faire face à une demande de régime sans gluten de la part de vos consultants ou bien avoir des patients vantant les bienfaits de ce régime sur le psoriasis. Plusieurs articles ont insisté sur l'association fréquente entre psoriasis et maladie cœliaque. Cette dernière ne doit être recherchée qu'en cas de signes de malabsorption : anémie, troubles digestifs, ostéoporose, troubles neuropsychiatriques. Le régime sans gluten ne sera débuté qu'après une investigation spécialisée (biopsie digestive).

Les migraines sont associées à un risque cardiovasculaire. Leur association avec un psoriasis a été retrouvée par l'analyse d'une cohorte, certains migraineux étant améliorés par la mise en route d'un traitement systémique pour le psoriasis.

Une association avec le risque rénal (insuffisance rénale, glomérulonéphrite) est notée [4], mais on insiste sur l'association thérapeutique, en particulier des anti-inflammatoires non stéroïdiens

(AINS), surtout chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

On peut de la même façon interpréter l'association de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec le psoriasis, les patients étant souvent de grands fumeurs. En effet, le risque diminue dès qu'ils réduisent leur consommation tabagique.

La qualité de vie de nos patients est un des éléments majeurs de notre prise en charge. Le syndrome des jambes sans repos ne semble pas rare chez nos patients psoriasiques. Il s'agit là d'une morbidité facilement traitable si elle est recherchée.

En conclusion, l'analyse régulière de la littérature permet de montrer l'importance de la prise en charge globale, remplaçant le dermatologue dans son rôle d'expert de la prévention, du dépistage, de l'éducation et du traitement des patients psoriasiques.

Bibliographie

1. RADTKE MA, MROWIETZ U, FEUERHAHN J *et al.* Early detection of comorbidity in psoriasis: recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2015;13:674-690.
2. JACOBI A, RUSTENBACH SJ, AUGUSTIN M. Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*, 2016;55:296-302.
3. EGEBERG A, MALLBRIS L, GISLASON GH *et al.* Risk of Multiple Sclerosis in Patients with Psoriasis: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Invest Dermatol*, 2016;136:93-98.
4. CHIU HY, HUANG HL, LI CH *et al.* Increased risk of glomerulonephritis and chronic kidney disease in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol*, 2015;173:146-154.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants: laboratoires AbbVie, Pfizer, Schering-Plough, Novartis, Janssen, LEO Pharma, Genevrier.



→ J. PARIER

Les traitements systémiques conventionnels

1. Acitrétine

● Acitrétine et grossesse

Une étude menée en France [1] de janvier 2007 à décembre 2013 sur le respect du programme de prévention des grossesses montre un piètre respect des recommandations pendant le traitement, et encore plus dans les 2 ans suivant son arrêt. 470 grossesses furent à déplorer, avec 27 grossesses à risque de tératogénicité pour 1000 femmes-années. Dans cette étude, les dermatologues respectent à 16 % les consignes et les généralistes à 4 %. Cela prouve combien ce traitement doit être exceptionnellement prescrit aux femmes en âge de procréer.

● Acitrétine à petites doses

Comme l'année dernière, un article montre l'intérêt de la prescription de doses progressivement croissantes d'acitrétine sur un petit groupe de 46 patients [2]. Le traitement est débuté à 10 mg et augmenté de 10 mg tous les 15 jours jusqu'à atteindre la dose optimale pour chaque patient (meilleur compromis entre l'efficacité et les effets secondaires). Il est ensuite lentement diminué et maintenu à la dose minimale efficace. Aux semaines 10-16, les PASI 75 et PASI 50 sont atteints dans 47,8 % et 87 % des cas. 40 % des patients présentent des effets

secondaires entraînant, dans 8,7 % des cas, un arrêt du traitement.

● **Acitrétine + glycyrrhizine**

Un essai clinique, mené par une équipe chinoise pendant 8 semaines, a comparé cliniquement (PASI) et biologiquement (dosage des Th17 et des cytokines IL-6, IL-17, IL-22 et TGF- β) trois groupes : 50 patients psoriasiques prenant 30 mg/jour d'acitrétine, 50 patients prenant 30 mg d'acitrétine en association avec 3×75 mg de glycyrrhizine, et 50 patients sains. Les dosages biologiques montrent, avant traitement, des chiffres significativement plus élevés dans le groupe psoriasique et, après traitement, une diminution significative de ces constantes chez les patients traités, et plus encore dans le groupe traité par l'association thérapeutique.

Cliniquement, des résultats sont obtenus respectivement dans 75 % et 90 % des cas. Mais quelle est l'importance de ces résultats ? Par ailleurs, si la glycyrrhizine extraite de la réglisse est anti-inflammatoire, elle est aussi réputée pour favoriser l'hypertension artérielle. Elle est également utilisée comme additif alimentaire. Sa consommation est limitée à 100 mg/jour en Europe et 200 mg/jour au Japon. Mais peut-être y a-t-il des pistes dans ce domaine ?

2. Ciclosporine

Deux études rétrospectives ont été conduites concernant l'utilisation de la ciclosporine chez les enfants.

>>> Une étude de petite envergure [3], menée en Turquie sur 22 patients de moins de 18 ans atteints de psoriasis sévère, montre qu'à des doses de 3 à 4 mg/kg, la ciclosporine est efficace sur 17 patients, avec un blanchiment en 4 semaines et une bonne tolérance.

>>> Une étude italienne portant sur 38 patients (âge moyen de 12,3 ans),

ayant reçu une dose moyenne de 3,2 g/kg pendant 1 à 36 mois, montre des résultats intéressants mais moins enthousiasmants : 40 % de PASI 75 et plus au bout de 16 semaines, avec 21 % d'arrêt pour effets secondaires réversibles et sans gravité.

Ces études rétrospectives montrent que la ciclosporine est utilisable chez l'enfant qui, *a priori*, présente un bon profil de tolérance, avec la même efficacité que chez l'adulte. Elles sont rétrospectives sur des périodes où les biothérapies n'avaient pas obtenu, malgré des études mieux structurées, leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant (étanercept et adalimumab). Elles montrent que la ciclosporine peut être utilisée si besoin chez l'enfant, ce qui correspond à l'expérience des spécialistes du psoriasis

3. Méthotrexate

Il n'y a pas eu de publications passionnantes sur le méthotrexate (MTX) en 2015. Concernant les effets secondaires, rien de neuf sur l'hépatotoxicité qui, ces dernières années, a été réévaluée à la baisse, ce qui a permis de placer le MTX en première ligne des traitements systémiques conventionnels pour le psoriasis, tout en gardant, bien sûr, une vigilance chez les patients âgés et ceux présentant un risque hépatique (obésité, diabète, alcoolisme avant tout).

Selon plusieurs études, les risques infectieux semblent équivalents pour les traitements conventionnels et biologiques. Une cohorte prospective sur 5 ans à inclus 1 030 patients sous biologique et 926 sous traitement conventionnel : 93 % des effets secondaires dans les deux groupes sont sans gravité, 6 % sont sérieux et 0,003 % sont fatals. Il n'y a pas de différence pour les accidents sérieux ou fatals entre les deux types de traitement, en sachant cependant qu'il y a plus de patients jeunes dans le groupe biologique. Pour les patients âgés, les effets secondaires sont plus fréquents que chez les plus jeunes dans les deux groupes

de traitement, mais un peu plus sévères avec les systémiques conventionnels.

Une revue complète [4] sur les effets secondaires pulmonaires du MTX apparaît très rassurante et fait le point sur ce risque souvent évoqué dans des cas cliniques isolés. Elle a étudié les publications recensant des essais randomisés en double aveugle *versus* placebo ou comparateur actif pratiqués pour le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et d'autres rhumatismes inflammatoires, dans des séries supérieures à 50 participants, et ce pendant plus de 12 semaines. La conclusion a établi que le MTX n'était pas associé à une augmentation du risque d'effets secondaires pulmonaires (RR 1,03 ; IC 95 % [0,90-1,17]), d'infections respiratoires (RR 1,02 ; IC 95 % [0,88-1,19]) ou de problèmes respiratoires non infectieux (RR 1,07 ; IC 95 % [0,58-1,96]). Aucune mort de cause respiratoire n'a été constatée. Prudemment, les auteurs ajoutent qu'étant donné les limites de l'étude, on ne peut exclure un très faible risque, qui pourrait cependant être cliniquement important.

Un cas clinique paru dans une revue de stomatologie nous interpelle. Un patient de 81 ans, traité au MTX depuis l'âge de 50 ans pour un psoriasis, a présenté une ulcération gingivale importante. Les explorations ont montré qu'il s'agissait d'un lymphoïde B positif au virus Epstein-Barr. La rémission est advenue après l'arrêt du traitement.

Cette année encore, des études confirment l'effet favorable du MTX pour diminuer l'insulinorésistance et les risques cardiovasculaires. En revanche, des évaluations de la microcirculation sur 10 semaines d'administration du MTX ont montré que l'effet bénéfique n'existait pas pour un traitement court.

Les grandes cohortes de suivi de patients sont toujours riches en renseignements. Ainsi, sur 6 256 patients, les causes les plus fréquentes d'arrêt du MTX sont

PSORIASIS

apparues comme étant le syndrome métabolique, l'administration par voie injectable et le manque de complémentation en acide folique.

4. Les esters d'acide fumarique

Cette thérapie est utilisée depuis 1959 en Allemagne, en Suisse et aux Pays-Bas. De 6 essais randomisés et 29 études observationnelles concernant 3 439 patients, il ressort que 50 à 70 % des patients atteignent le PASI 75 en 16 semaines. En revanche, 40 % des patients abandonnent le traitement en raison d'effets secondaires digestifs déplaisants sans gravité ou de *flushes*.

Le médicament immunomodulateur et anti-inflammatoire est sorti en France pour la sclérose en plaques (SEP) à un prix qui, à la dose utilisée pour le psoriasis, reviendrait à environ 1 000 €/mois, soit le prix d'une biothérapie avec davantage d'effets secondaires et des résultats moins probants.

Les traitements locaux

Les traitements locaux [5] sont de loin les plus utilisés pour soulager les psoriasis légers à modérés, mais peu de nouveautés sont sorties depuis quelques années. En dehors des essais réitérés d'adaptation locale de traitements systémiques connus ou de perfectionnement de médicaments locaux déjà utilisés, plusieurs nouveaux traitements locaux sont en essai de phase II ou III. 2015 est un bon cru pour les nouveautés à l'essai sur le plan des traitements locaux et c'est une bonne chose car, avec la sortie de tous les traitements systémiques pour les psoriasis modérés à sévères, il devient presque plus difficile de soigner un psoriasis léger qu'un psoriasis sévère de manière satisfaisante.

>>> Une fois de plus, le **MTX**, a été dilué dans un nouvel excipient pour lui permettre de pénétrer dans la peau et la

nouvelle micro-émulsion utilisée chez la souris nue, avec des lésions psoriasiformes après application d'imiquimod, suscite de bons espoirs. Un essai original et très intéressant, correspondant à une demande très vive, est en cours : un traitement local pour le psoriasis des ongles est en phase Ib (tests de différentes doses) avec comme principe actif le MTX.

>>> Le scénario est à peu près le même pour la **ciclosporine** sur la souris nue et la peau de porc pour la pénétration et la concentration cutanées sans passage systémique problématique avec un nouvel excipient.

>>> Le **dithranol**, cet ancien traitement un peu oublié [6], a donné lieu à une publication dans le *British Journal of Dermatology*. Des auteurs autrichiens ont collecté par téléphone des données rétrospectives chez 63 patients. 82,5 % des patients ont atteint le PASI 75 et même le PASI 90 dans 81 % des cas, en 12,5 jours en moyenne, en utilisant le dithranol. Ces résultats ont également été obtenus chez des patients qui avaient résisté ou échappé au MTX, à la ciclosporine, à l'acitrétine et même à l'ustékinumab. La récurrence a eu lieu en moyenne en 4 mois. Même si cela ne supprime pas les inconvénients de ce traitement salissant et irritant, la rapidité d'action donne à réfléchir à une éventuelle indication en induction sur des zones très gênantes, mais en excluant le visage et les plis qui sont une contre-indication.

>>> Les **émollients** sont spontanément très utilisés par les patients, qui nous les demandent. Le pourcentage de bons résultats des groupes placebo dans les essais cliniques de traitements locaux (application seulement du véhicule qui est un émollissant) suggère une efficacité non négligeable.

Dans un essai thérapeutique sérieux mené sur 106 patients [7], une équipe chinoise a prouvé que l'association dermocorticoïdes-émollients est plus efficace que

le dermocorticoïde seul sur 8 semaines et que la poursuite de l'émollissant sur 1 an après l'arrêt du dermocorticoïde (DC) retarde la récurrence *versus* un groupe sans aucun traitement d'entretien.

>>> Les **dermocorticoïdes** sont testés en association avec des **rétnoïdes locaux**. Le tazarotène n'est plus guère utilisé, car il est très irritant et agit très lentement. Deux essais cliniques sont en cours, associant un corticoïde de niveau 2 avec du tazarotène dans l'un et du bexarotène dans l'autre, en lotion et en pommade. Les deux essais sont en phase II.

>>> Le **clobétasol**, dont l'effet *starter* sur 15 jours est bien connu, s'est vu attribuer des lettres de jeunesse avec la pratique d'un traitement incluant un contact à distance entre le praticien et le patient. Ce dernier prenait chaque jour, à l'aide de sa tablette numérique, des photos de plaques ciblées avant traitement. Il s'agit là *a priori* d'une bonne méthode pour augmenter l'adhésion au traitement des patients jeunes, fans de *selfies*, mais cela reste un travail difficile au quotidien pour le pauvre dermatologue !

>>> Certainement plus intéressant à l'usage, le **mélange calcipotriol/bétaméthasone dipropionate** (applicateur de gel) est sorti récemment. Ce dispositif délivre 0,05 g de gel à chaque pression, ce qui permet une application plus ciblée pour des plaques localisées du corps et surtout du cuir chevelu. Dans les essais, certains patients augmentent nettement leur observance et d'autres n'adhèrent pas à ce nouveau mode d'administration.

>>> Toujours initiés par le laboratoire LEO Pharma, des essais thérapeutiques en phase III sont menés sur l'association du calcipotriol et des dermocorticoïdes :
– **bétaméthasone** en spray et en mousse ;
– **hydrocortisone** : un essai randomisé, en aveugle pour l'investigateur, *versus* placebo et tacalcitol – 1 application/jour de pommade pendant 8 semaines – permet le contrôle du psoriasis des plis

SORIATANE[®] 10 mg 25 mg gélules

acitrétine

Faire peau neuve



NOUVELLES MODALITÉS DE PRESCRIPTION DE SORIATANE[®] (acitrétine) :

- prescription initiale annuelle réservée aux dermatologues ;
- renouvellement de la prescription par tout médecin dans la limite d'un an au terme duquel une nouvelle prescription par un dermatologue est requise.

Forme sévère de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie.

Dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation (telle que les ichtyoses graves, certaines kératodermies palmoplantaires, la maladie de Darier...).

Formes sévères de lichen-plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Dans les formes sévères de psoriasis, SORIATANE[®] est un traitement par voie générale de 2^e intention, le méthotrexate restant le traitement de référence. Pour les dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation, SORIATANE[®] est un traitement de 1^{re} intention en cas d'échec du traitement topique seul basé sur l'utilisation quotidienne des émollients.⁽¹⁾

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Pour les femmes en âge de procréer, voir le Programme de Prévention de la Grossesse.



Mentions légales disponibles à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicament.gouv.fr>

(1) Avis de la commission de transparence du 15 octobre 2014.



L'engagement Rétinoïdes

Arrow génériques - 26 avenue Tony Garnier - 69007 Lyon - SAS au capital de 36 945 840,47 € - RCS Lyon 433 944 485

PSORIASIS

et du visage dans 56,8 % des cas avec le produit LEO pharma (46,4 % pour le tacalcitol et 36,3 % pour le placebo).

Ces produits correspondent à un besoin de traitement pour les zones fragiles – pour lesquelles nous manquons de produits non irritants et sans inconvénient – au niveau du corticoïde et à une amélioration galénique du produit existant pour le reste du corps, afin d'arriver à une adhésion satisfaisante des patients au traitement.

>>> **Le calcipotriol seul** est testé sous forme de mousse par le laboratoire GlaxoSmithKline dans un essai de phase III randomisé sur 180 patients de 2 à 11 ans, répondant là aussi à une demande, le produit existant n'ayant jamais eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les enfants et sous une forme facile à utiliser.

>>> Un nouvel analogue de la vitamine D3 est testé par un autre laboratoire (Mahuro Co.), mais les résultats ne sont pas encore accessibles. En outre, le recrutement n'est pas terminé en phase III.

>>> Une nouvelle association a été testée avec **le calcipotriol** et **le niacinamide** en crème. Aux propriétés du calcipotriol, l'amide de la vitamine B3 (anciennement PP) ajoute des atouts anti-inflammatoires (inhibition de cytokines telles que TNF- α , IL-1- β , IL-6 et IL-8) intéressants contre le psoriasis, mais aussi pour diminuer l'effet irritant du calcipotriol. Chez 168 patients en phase IIb, l'association s'est montrée plus efficace et mieux tolérée que l'analogue de la vitamine D3 seul.

Des nouvelles molécules sont également en essai clinique sous forme locale :

>>> **L'inhibiteur de la phosphodiesterase 4** : dilué dans une pommade qui, en bloquant l'inactivation du cycle de l'AMP cyclique, diminue la quantité de cytokines inflammatoires. Dans un essai de phase II randomisé, en double

aveugle sur 145 patients, l'application de la pommade à 2 %, à raison de 2 \times jour, donne 60 % d'amélioration et, à 0,5 %, à raison de 1 \times jour, 40 %.

>>> **Le tofacitinib** (inhibiteur des JAK 1 et 3) : limite l'expression des cytokines initiateuses de l'inflammation et inhibe les Th17. Cette pommade concentrée à 2 % en phase II a donné 54,4 % d'amélioration contre 41,5 % pour le véhicule (très bon véhicule).

>>> **Le ruxolitinib** (inhibiteur des JAK 1 et 2) en phase II, à 1,5 % en crème *versus* placebo, apporte des résultats intéressants, avec une amélioration de 54 % contre 32 %.

>>> **Un inhibiteur de la tyrosine kinase** agit spécifiquement sur le prurit en ciblant les neurones sensitifs. Dans un essai mené sur 160 patients, l'évaluation du prurit sur une échelle visuelle analogique passe ainsi de moins 20 % avec le placebo à moins 60 % avec le produit actif. Quand on sait que le prurit, présent dans 60 % des cas de psoriasis, est l'élément le plus important dans l'association à un syndrome dépressif – sans compter l'effet Koebner aggravant la maladie – on comprend qu'un tel produit puisse être très intéressant pour traiter le psoriasis.

>>> Un nouveau produit agit sur le signal de phosphorylation et **active l'inhibition de la transcription du STAT-3**. Les résultats obtenus sur 16 patients *versus* placebo (10 % de blanchiment des lésions, 30 % d'amélioration à au moins 75 % et le reste à au moins 50 % contre 17 % pour le placebo) expliquent que le laboratoire ait obtenu l'autorisation de continuer les essais.

>>> Dans un essai de phase II randomisé, en double aveugle contre placebo, une autre nouvelle **molécule en crème, inhibant les cytokines pro-inflammatoires**, a obtenu des résultats intéressants, avec 62,8 % d'amélioration contre 13 % pour le placebo en 12 semaines.

Ces produits ne seront certainement pas tous commercialisés, en tout cas pas tout de suite, mais ils constituent des espoirs importants d'améliorer des molécules existantes et de nouveaux produits avec de nouveaux bons répondants.

Deux articles sur l'ensemble des traitements

>>> Une étude a été menée sur les abandons de traitements d'après un registre suédois de prescription. Pour les traitements locaux, les systémiques conventionnels et les biologiques, le nombre de traitements indexés est de respectivement 25 396, 2 963 et 628. Un an après l'initiation du traitement, il est interrompu dans 88,3 %, 47,9 % et 43,2 % des cas. Pour ceux qui n'ont pas abandonné le traitement, il a été intensifié dans 56 %, 45,3 % et 58,9 % des cas. Concernant les biologiques, au bout de 1 an, dans 29,2 % des cas, le résultat est jugé insuffisant. En conclusion, les traitements ne sont pas suffisamment poursuivis dans cette maladie chronique. Ceux qui les poursuivent doivent souvent augmenter les doses ou *switcher* pour un autre traitement sur 1 an. Ainsi, malgré les progrès thérapeutiques, l'optimisation et la réussite des traitements sont encore insuffisantes dans la "vraie vie".

>>> Le coût mensuel des traitements a été calculé aux États-Unis pour atteindre le PASI 75, en comptant le nombre de traitements nécessaire pour atteindre ce score. Le moins cher est le MTX, suivi de peu par la ciclosporine. Viennent ensuite, par ordre croissant de prix : UVB TL01, PUVA, acitrétine, adalimumab, ustékinumab, étanercept et infliximab (en sachant que les prix d'accès à certains traitements ne sont certainement pas les mêmes aux États-Unis qu'en France).

Bibliographie

1. RAGUIDEAU F, MEZZAROBBA M, ZUREIK M *et al.* Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French

women of childbearing potential exposed to acitretin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015;24:526-533.

2. BORCHI A, CORAZZA M, BERTOLDI AM *et al.* Low-dose acitretin in treatment of plaque-type psoriasis: describe study of efficacy and safety. *Acta Derm Venerol*, 2015; 95:332-336.
3. BULBUL BASKAN E, YAZICI S, TUNALI S *et al.* Cyclosporine A treatment in severe childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 2015; 10:1-4.
4. CONWAY R, LOW C, COUGHLAN RJ *et al.* Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2015;350:h1269.
5. MEGHAN A, MEGHAN A, FEELY MD *et al.* Novel tropical therapies for psoriasis and patient outcomes. *cutis.com*.
6. PAINSI C, PATSCHEIDER M, INZINGER M *et al.* Psoriasis area and severity index 75 rate of classical inpatient dithranol therapy under daily life conditions. *Br J Dermatol*, 2015;173:815-817.
7. LIU M, LI X, CHEN XY *et al.* Topical application of a linoleic acid-ceramide containing moisturizer exhibit therapeutic and preventive benefits for psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. *Dermatol Ther*, 2015;28:373-382.

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



→ M. JEANMOUGIN

Actualités en photothérapie en 2015

En 2015, peu de publications ont été consacrées aux photothérapies du psoriasis, témoignant probablement

de leur maturité dans cette indication, ainsi que le rappelle une revue générale australienne sur l'efficacité et la sécurité de la photothérapie UVB TL01 [1].

1. Association photothérapie TL01 et méthotrexate

L'association du méthotrexate (MTX) et de la photothérapie TL01 est très rarement réalisée, alors qu'une étude contrôlée avait montré son effet synergique (cf. *L'Année thérapeutique 2015*, p. 12). C'est ce que confirme une nouvelle étude contrôlée égyptienne [2], ayant inclus 35 patients psoriasiques sévères (PASI 26-31) de phototype IV et V, divisés en deux groupes. Ils ont bénéficié soit du méthotrexate, à dose progressive avec un maximum de 30 mg/semaine, soit de l'association méthotrexate-photothérapie TL01, à raison de 2 séances/semaine à la dose maximale de 4,5 J/cm².

L'obtention du PASI 90, après 6 mois maximum de traitement, est acquise :

– pour le groupe 1 (n = 18) dans 83,3 % des cas (n = 15) en 10,4 semaines (8 à 14) avec une dose cumulée de 166 mg (65 à 255) de MTX;

– pour le groupe 2 (n = 17) dans 100 % des cas à 7,4 semaines (4 à 14 semaines, 16 séances de photothérapie) avec une dose cumulée de MTX de 90 mg (60 à 255) et d'UVB de 34,1 J/cm².

Le suivi sur une période de 12 semaines après l'arrêt thérapeutique a constaté un taux de rechute (défini par un retour à 30 % du PASI initial) dans respectivement 44 % et 23,5 % des cas. Ainsi, l'association de la photothérapie UVB à spectre étroit et du MTX permet d'obtenir une rémission plus fréquente et plus rapide, ainsi qu'une réduction des doses cumulatives de MTX. Il n'a pas été trouvé de différence entre les deux groupes pour les effets secondaires en dehors d'un érythème

(29,4 %) ou d'un prurit sévère (23,5 %) dans le groupe "photothérapie".

Signalons à ce propos une observation allemande d'érythème phototoxique sous MTX après une première séance d'UVB TL01 (photothérapie antérieure bien supportée) [3].

2. Photothérapie à domicile

La photothérapie UV à domicile (PUVD), utilisant des modules équipés de tubes TL01, constitue une alternative reconnue à la photothérapie classique (hospitalière ou en cabinet libéral) en termes de sécurité, d'efficacité et de coût (cf. *L'Année thérapeutique 2014*, p. 18). Si elle est largement utilisée aux Pays-Bas, elle est plus difficile à installer en Grande-Bretagne (exception faite du service de dermatologie de l'hôpital de Dundee). Dans une revue générale, quatre services de dermatologie (Londres, Birmingham, Cardiff, Gwent) livrent un vibrant plaidoyer, scientifiquement argumenté, en faveur de la PUVD afin que la *National Health Service* (NHS) facilite l'accès à cette modalité de photothérapie, beaucoup plus pratique pour les patients que la photothérapie hospitalière [4].

Les contraintes liées à la prise en charge de la PUVD existent également aux États-Unis. Les dermatologues de Winston Salem ont rédigé un guide de prescription de la PUVD à l'usage des dermatologues afin que ces derniers puissent prescrire et justifier l'indication, choisir le matériel d'irradiation (selon les modules proposés par quatre fabricants américains : Daavlin, National Biological Corp., UVBiotek, Solarc Systems Inc.) et s'assurer de la couverture financière par les compagnies d'assurance [5].

3. Carcinogénicité des UVB à spectre étroit

Si les effets carcinogènes de la PUVAthérapie (notamment le risque de

PSORIASIS

carcinome spinocellulaire) sont bien documentés, justifiant de fixer à 250 le nombre cumulé de séances à ne pas dépasser, ceux de la photothérapie UVB TL01 sont beaucoup moins bien établis, avec une légère augmentation du risque de carcinome basocellulaire dans une cohorte de suivi écossaise publiée en 2005.

Des dermatologues italiens [6] viennent de publier une étude rétrospective incluant 92 patients psoriasiques de phototype III à IV ayant bénéficié d'une photothérapie dans leur unité romaine de 1985 à mars 2013. Ils ont été divisés en quatre groupes :

- groupe 1a : PUVA \leq 250 séances (n = 25) ;
- groupe 1b : PUVA > 250 séances (n = 17) ;
- groupe 2a : UVB TL01 \leq 200 séances (n = 17) ;
- groupe 2b : UVB TL01 > 200 séances (n = 33).

>>> Dans le groupe PUVA ont été détectés :

- 1 mélanome *in situ* chez une femme de 35 ans après 165 séances (dose cumulée 375 J/cm²) ;
- 7 carcinomes basocellulaires et un carcinome spinocellulaire chez une femme de 75 ans ayant reçu 1 327 séances (4 146 J/cm²).

>>> Dans le groupe UVB TL01, les lésions dépistées sont plus préoccupantes :

- 1 mélanome *in situ* chez un homme de 79 ans ayant reçu 93 séances ;
- et surtout, chez 5 patients (4 hommes et 1 femme, âgés de 53 à 83 ans) du groupe 2b, 1 mélanome *in situ*, 9 carcinomes basocellulaires et 8 carcinomes spinocellulaires. Il a notamment été signalé qu'un homme de 60 ans ayant reçu 3 246 séances (10 983 J/cm²) cumulait 7 carcinomes spinocellulaires et 5 carcinomes basocellulaires.

Cette étude doit être analysée avec prudence, car il ne s'agit pas d'une

cohorte prospective mais d'une étude rétrospective de faible ampleur, avec un suivi court par rapport à la première séance de photothérapie : 7,1 ans pour la PUVA et 7,9 ans pour les UVB à spectre étroit. Quoi qu'il en soit, elle incite à surveiller attentivement tous nos patients faisant ou ayant fait de la photothérapie, et à maintenir la limitation du nombre cumulé de séances à 250, dans le cas de la PUVA comme de l'UVB TL01.

Bibliographie

1. SOKOLOVA A, LEE A, D SMITH S. The safety and efficacy of narrow band Ultraviolet B treatment in dermatology: a review. *Am J Clin Dermatol*, 2015;16:501-531.
2. SOLIMAN A, NOFAL E, NOFAL A *et al.* Combination therapy of methotrexate plus NBUBV phototherapy is more effective than methotrexate monotherapy in the treatment of chronic plaque psoriasis. *J Dermatol Treat*, 2015;1-7.
3. HOFFMANN K, CASETTI F, SCHEMPP C. Photosensibilisierung durch Methotrexat. *Der Hautarzt*, 2015;66:459-461.
4. HUNG R, UNGUREANU S, EDWARDS C *et al.* Home phototherapy for psoriasis: a review and update. *Clin Exp Dermatol*, 2015;40:827-833.
5. ANDERSON KL, FELDMAN SR. A guide to prescribing home phototherapy for patients with psoriasis: the appropriate patient, the type of unit, the treatment regimen, and the potential obstacles. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:868-878.
6. MAIORINO A, DE SIMONE C, PERINO F *et al.* Melanoma and non-melanoma skin cancer in psoriatic patients treated with high-dose phototherapy. *J Dermatolog Treat*, 2016;28:1-5.

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



→ P.-A. BÉCHEREL

Quoi de neuf concernant les anti-TNF en 2015 ?

1. Efficacité et sécurité à long terme des anti-TNF dans le psoriasis : changements dans les paradigmes du jugement des traitements, apparition des PASI 90 et 100

Pour des raisons à la fois éthiques et de faisabilité, presque toutes les études évaluant des anti-TNF dans le psoriasis ont inclus un placebo pendant 12 à 16 semaines seulement, rendant difficile l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité à long terme. Cela est important parce que le psoriasis exige, bien sûr, un traitement prolongé, souvent sur des années. Dans cet esprit, les auteurs d'un article récent ont rédigé une méta-analyse reprenant 25 essais contrôlés dans le traitement du psoriasis, chacun évaluant les résultats après une période d'au moins 24 semaines. Parmi ces 25 essais, les résultats de trois études contre placebo ont été *pools* pour déterminer ce que les auteurs nomment "une réponse placebo", utilisée ensuite pour comparer avec des études qui, elles manquaient, du contrôle placebo à long terme (soit au moins 24 semaines) [1].

Une réponse PASI 75 et un PGA (*Physician global assessment*) de type "blanchi/presque blanchi" ont ainsi été démontrés pour l'éta-nercept, l'adalimumab, l'infliximab, l'ustékinumab,

destination you™*

... et partager des cours
de danse, c'est mon rêve."

" Oser montrer
ma peau..."



Les rêves deviendraient-ils possibles ?

Psoriasis

Humira® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés. Indication thérapeutique remboursable : Humira® est indiqué chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

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

Pour plus d'informations, veuillez consulter les mentions légales d'HUMIRA® disponibles dans la rubrique "médicaments phares" du site internet <http://www.abbvie.fr>

abbvie

**HUMIRA**[®]
adalimumab

destination you™*

* Notre priorité c'est vous

PSORIASIS

le sécukinumab et l'aprémilast, en comparaison avec le placebo à 24 et 28 semaines. Le sécukinumab, l'ustékinumab et l'infliximab permettaient d'atteindre avec une plus grande probabilité une réponse PASI 90 à ce même terme. Mais les critères de qualité de toutes ces études ont été estimés comme faibles par les auteurs pour des raisons méthodologiques.

Quelques études réalisées à 24 ou 26 semaines – cette fois contre molécules de référence et non pas contre placebo – n'ont révélé aucune différence à long terme dans la réponse PASI 75 entre acitrétine et étanercept. De plus, l'association étanercept + acitrétine n'était pas plus efficace que l'étanercept seul. L'infliximab et le sécukinumab étaient l'un et l'autre plus efficaces à long terme que l'étanercept. Le PASI 75 du méthotrexate était inférieur à celui de l'infliximab. Mais les critères de sécurité n'étaient pas standardisés, rendant les évaluations de tolérance difficiles dans ces différentes études. Il n'y avait aucune différence significative en termes d'événements indésirables entre le placebo et l'étanercept, l'adalimumab ou l'infliximab, pas plus que dans les exclusions de patients pour au moins un événement indésirable grave.

Comme les options de traitement pour le psoriasis modéré à sévère se multiplient, évaluer l'efficacité comparative des différentes molécules devient un enjeu de plus en plus important. Malheureusement, de telles études sont peu nombreuses pour nous aider à prendre des décisions basées sur des preuves (sécurité et efficacité). En outre, même une durée de 24 semaines représente finalement une période courte pour envisager des conclusions définitives sur le traitement à long terme. Espérons que la compilation des grandes bases de données nous fournira plus d'évidences et de meilleure qualité.

2. Données des registres sur les anti-TNF : informations sur les conditions réelles de prescription

Les données à long terme du registre danois DERMBIO montrent ainsi que la durée médiane de traitement est de 3 à 5 ans pour les anti-TNF selon les molécules (30 mois pour l'étanercept, 60 mois pour l'infliximab et l'adalimumab). Elle n'est pas encore atteinte pour l'anti-IL-12/IL-23 (ustékinumab), mais elle est déjà significativement supérieure à celle des anti-TNF [2].

Les patients en échec d'une biothérapie vont avoir une réponse moins prolongée à une deuxième biothérapie. Enfin, dans 2/3 des cas, l'arrêt du traitement par biothérapie est dû à une perte d'efficacité [3-5].

Concernant les effets indésirables, ceux-ci semblent plus fréquents en cas de traitement par l'infliximab, avec au premier plan les événements infectieux. Ils sont un peu plus rares avec l'adalimumab, et plus rares encore avec l'étanercept et l'ustékinumab [6, 7]. Les deux infections les plus communes sont les infections cutanées et les pneumonies, ce qui souligne l'importance de vacciner les patients contre le pneumocoque et la grippe [6].

Une enquête nationale française a collecté 12 cas de tuberculose en France chez des patients traités par anti-TNF, sur un total d'environ 12 000 patients sous biothérapie. Ces chiffres sont donc très rassurants [8]. Le niveau de sous-notification n'est pas connu. Le dépistage par radiographie et le dosage du QuantiFERON® ne permettent malheureusement pas d'éliminer complètement l'éventualité d'une tuberculose latente, la sensibilité du QuantiFERON® étant de 85 % seulement [9]. Il faut donc être très prudent lorsque les patients présentent une fièvre ou des signes pouvant faire évoquer une tuberculose.

Enfin, actuellement, les registres ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer avec les biothérapies, avec un recul qui atteint aujourd'hui 8 ans pour le registre PSOLAR [10].

En cas d'intervention chirurgicale, les Sociétés française et anglaise de dermatologie recommandent d'arrêter les biothérapies l'équivalent de 4 demi-vies avant l'opération (demi-vie de l'adalimumab : 14 jours ; infliximab : 10 jours ; étanercept : 3 jours) [11]. Une étude rétrospective anglaise indique cependant que, sur 77 interventions, il n'y a pas plus de risque infectieux ou de retard de cicatrisation lorsque la biothérapie est maintenue [12].

3. Les nouvelles recommandations européennes apportent plus d'informations sur la prise en charge des patients atteints de comorbidités, habituellement exclus des essais cliniques

Les critères d'exclusion sont de plus en plus larges. Un travail présenté aux dernières Journées Dermatologiques de Paris montre qu'il y a entre 50 et 80 critères d'exclusion pour les essais de phase III. Les études ne sont donc pas représentatives des patients de la vraie vie.

4. Nouvelles données sur l'immunogénicité des anti-TNF

La plupart des anti-TNF sont immunogènes, même quand ils sont annoncés comme totalement humanisés. C'est la séquence protéique, la conformation de la molécule, les sites immunogènes plus ou moins masqués par glycosylation qui déterminent le caractère final immunogène ou non d'une protéine. Environ 1/3 de patients présentant des maladies inflammatoires chroniques (psoriasis, rhumatismes inflammatoires, MICI) ne répondent pas à un anti-TNF (échec primaire), et un autre 1/3 connaîtra tôt ou tard une perte de réponse malgré la prolongation du traitement au-delà de 3 mois (échec secondaire) [13].

Il est bien établi que l'immunogénicité impacte les traitements à base de protéines, y compris les inhibiteurs du TNF, et que des problèmes de sécurité parfois graves [14] peuvent résulter du développement d'ADA (*Anti-drug antibodies* ou anticorps anti-médicament) [15]. Les données de pharmacocinétique sont d'ailleurs corrélées avec le développement d'ADA et avec la perte de réponse aux thérapies anti-TNF. Les taux plasmatiques de ces médicaments sont alors insuffisants pour neutraliser le TNF dans la circulation, mais aussi dans les tissus affectés par la maladie sous-jacente.

Déterminer la thérapie optimale chez un patient avec perte de réponse est un vrai challenge thérapeutique. La stratégie recommandée jusqu'à présent d'escalader les doses et, en cas d'inefficacité, de changer pour un autre antagoniste de TNF, peut prendre des mois et augmenter le risque de dégâts tissulaires irréversibles (c'est surtout vrai pour les rhumatismes inflammatoires et les MICI). C'est en outre une stratégie très onéreuse [16].

Un monitoring régulier des taux circulants de médicament et des ADA fournit des informations essentielles pour des prises de décision sûres et moins coûteuses. Il existe maintenant des kits de dosage des ADA en routine, et les dosages d'anti-TNF se font désormais facilement, en tout cas pour ceux qui nous concernent en dermatologie (influximab, adalimumab et étanercept). Idéalement, ces tests devraient nous donner un résultat fonctionnel et indiquer si les ADA dépistés sont neutralisants ou non. Pour l'instant, malheureusement, les tests de liaison (*binding tests*) comme l'ELISA ou le HMSA (*Homogeneous mobility shift assay*), par exemple, ne permettent pas de révéler ces différentes fonctions, ce qui limite donc leur utilité en clinique [17]. Leur importance est pourtant bien réelle, et le dépistage des ADA est maintenant

requis dans les dossiers d'AMM de tous les nouveaux médicaments biologiques, y compris les biosimilaires (aussi bien pour la FDA que pour l'Agence européenne des médicaments).

Il est important de réaliser que l'immunogénicité des biosimilaires anti-TNF ne peut être exactement la même que celle des médicaments princeps. En effet, un biosimilaire, même avec une séquence d'acide aminé identique à celle du médicament initial, peut receler des différences subtiles, par exemple dans la glycosylation, ce qui peut affecter l'immunogénicité. Les tests ADA chez les patients recevant des biosimilaires sont donc justifiés avant et après le changement éventuel de thérapie.

5. Nouveautés concernant l'ustékinumab

Peu de données nouvelles sur la molécule :

- extension d'AMM cette année pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adolescent à partir de 12 ans ;

- deux essais comparatifs ont été publiés en 2015 contre deux nouveaux anti-IL-17, le sécukinumab et le brodalumab. Dans les deux cas, les anti-IL-17 se sont montrés supérieurs à l'ustékinumab pour l'obtention des PASI 90 et 100 à la semaine 12 [18, 19]. Comme vu plus haut, ces nouvelles exigences pour l'obtention des PASI 90 et 100 définissent un changement d'ère dans les essais au cours du psoriasis : le PASI 75 apparaît désormais insuffisant pour juger de l'efficacité des nouvelles molécules.

6. État des biosimilaires anti-TNF en 2015

Les biosimilaires sont des copies de biomédicaments ayant perdu leur brevet, fabriqués avec des cellules qui ne sont pas celles du fabricant du produit princeps : la substance active aura des similarités avec le produit de référence,

mais ne sera pas complètement équivalente. C'est la différence fondamentale avec les génériques. L'homologation est délivrée sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques, fondés sur des études précliniques et cliniques de phases I et III. Un biosimilaire n'est pas substituable au biomédicament de référence. Son taux de diffusion future sera donc entièrement déterminé par les prescriptions des dermatologues et, en particulier, des dermatologues hospitaliers.

En 2015, le brevet de l'influximab est tombé dans le domaine public, ce qui a conduit à l'arrivée de deux biosimilaires de cette molécule. Ils sont désormais disponibles. Le brevet de l'adalimumab tombera dans le domaine public dans 2 ans. Sur la base d'études de bio-équivalence et d'essais comparatifs de non-infériorité menés en rhumatologie, les 2 biosimilaires de l'influximab ont obtenu par extrapolation l'ensemble des AMM de l'influximab, dont le psoriasis. Cependant, il existe à ce jour bien peu de données concernant l'efficacité et la sécurité de ces deux nouveaux "influximab" [20].

En pratique clinique, le dermatologue prescripteur est confronté au choix d'un influximab dans deux situations : en initiation de traitement chez un nouveau patient ou chez un malade déjà en cours de traitement par influximab. En 2014, l'ANSM a émis des recommandations à ce sujet. En initiation, le choix est libre entre l'influximab princeps et les biosimilaires. Lorsqu'un malade est en cours de traitement, il est recommandé de le traiter, dans la mesure du possible, avec une même spécialité sans procéder à des changements, autrement dit de ne pas "*switcher*" d'influximab. Il s'agit ici d'appliquer un principe de précaution. Le *switch* d'un influximab à un autre est déconseillé, mais demeure néanmoins possible. Il est entendu qu'il doit alors rester à l'initiative du prescripteur, dont la responsabilité serait engagée le

PSORIASIS

cas échéant. En outre, il est important de rappeler qu'il ne faut pas donner un autre infliximab si un premier n'a pas été toléré, et que les kits de dosage d'infliximabémie et d'anticorps anti-infliximab semblent adaptés à tous les infliximab [20]. En cas de primo-prescription – et seulement dans ce cas – les pharmaciens ont le droit de substituer l'infliximab princeps par l'un des deux biosimilaires, en ayant averti le praticien et, bien sûr, en l'absence d'opposition de celui-ci.

Bibliographie

1. NAST A, JACOBS A, ROSUMECK S *et al.* Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*, 2015;135:2641-2648.
2. GNADECKI R, BANG B, BRYLD LE *et al.* Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*, 2015;172:244-252.
3. FONSECA E, IGLESIAS R, PARADELA S *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in psoriatic patients previously treated with etanercept in a real-world setting. *J Dermatol Treat*, 2015;26:217-222.
4. SAWYER LM, WONDERLING D, JACKSON K *et al.* Biological therapies for the treatment of severe psoriasis in patients with previous exposure to biological therapy: a cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*, 2015;33:163-177.
5. TAKAHASHI N, NODA S, TANIGUCHI T *et al.* Efficacy comparison of ustekinumab between anti-tumor necrosis factor- α drug-naïve and anti-tumor necrosis factor- α drug-resistant Japanese psoriasis cases. *Int J Dermatol*, 2015;54:1194-1198.
6. KALB RE, FIORENTINO DF, LEBWOHL MG *et al.* Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*, 2015;151:961-969.
7. GOTTLIEB AB, KALB RE, LANGLEY RG *et al.* Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*, 2014; 13:1441-1448.
8. ERGUN T, SECKIN D, BASKAN BULBUL E *et al.* The risk of tuberculosis in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Int J Dermatol*, 2015;54: 594-599.
9. HERMANSEN T, LILLEBAEK T, HANSEN AB *et al.* QuantiFERON-TB Gold In-Tube test performance in Denmark. *Tuberculosis (Edinb)*, 2014;94:616-621.
10. PAPP K, GOTTLIEB AB, NALDI L *et al.* Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*, 2015;14: 706-714.
11. MUSHTAQ S, GOODMAN SM, SCANZELLO CR. Perioperative management of biologic agents used in the treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Ther*, 2011;18:426-434.
12. FABIANO A, DE SIMONE C, GISONDI P *et al.* Management of patients with psoriasis treated with biological drugs needing a surgical treatment. *Drug Dev Res*, 2014;75 Suppl 1:S24-26.
13. BENDTZEN K. Immunogenicity of Anti-TNF- α Biotherapies: Individualized Medicine Based on Immunopharmacological Evidence. *Front Immunol*, 2015;6:152.
14. KORSWAGEN LA, BARTELDLS GM, KRIECKAERT CL *et al.* Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthritis Rheum*, 2011;63:877-883.
15. WILLRICH MA, MURRAY DL, SNYDER MR. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. *Transl Res*, 2015;165:270-282.
16. STEENHOLDT C, BRYNSKOV J, THOMSEN OØ *et al.* Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*, 2014;63:919-927.
17. BENDTZEN K. Immunogenicity of Anti-TNF- α Biotherapies: II. Clinical Relevance of Methods Used for Anti-Drug Antibody Detection. *Front Immunol*, 2015;6:109.
18. LEBWOHL M, STROBER B, MENTER A *et al.* Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*, 2015;373:1318-1328.
19. THAÇI D, BLAUVELT A, REICH K *et al.* Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:400-409.
20. PARK W, LEE SJ, YUN J *et al.* Comparison of the pharmacokinetics and safety of three formulations of infliximab (CT-P13, EU-approved reference infliximab and the US-licensed reference infliximab) in healthy subjects: a randomized, double-blind, three-arm, parallel-group, single-dose, Phase I study. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015;11 Suppl 1:S25-31.

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



→ E. BEGON

Nouvelles biothérapies et immunomodulateurs du psoriasis en 2016

Les nouvelles biothérapies et immunomodulateurs du psoriasis sont prometteurs et viennent enrichir notre arsenal thérapeutique. Mais bien des questions demeurent. De tolérance en premier lieu, sachant les possibilités d'induction et d'aggravation de maladie de Crohn sous anti-IL-17 et l'arrêt de développement d'un anti-IL-17 – le brodalumab – en raison d'effets indésirables inattendus d'ordre neuropsychique. De positionnement ensuite, car deux de ces molécules ont obtenu leur AMM, seront disponibles au printemps 2016 et leur place au sein d'une pharmacopée riche doit être réfléchiée par la communauté dermatologique.

1. Sécukinumab

Le biologique anti-IL-17 se révèle supérieur, en termes d'efficacité PASI 75 et de rapidité d'action, à l'ustekinumab dans cette étude comparative face à face, prospective, randomisée, comparant les deux molécules. Cette étude, incluant 679 patients [1], a été poursuivie jusqu'à 52 semaines. Elle a comparé le sécukinumab – administré chaque semaine pendant 1 mois, puis mensuellement – versus l'ustekinumab selon le schéma habituel d'une injection M0, M1 puis trimestrielle. Les réponses PASI 90 et 100 – soit un quasi-blanchiment/

Traitement topique du psoriasis du cuir chevelu chez les adultes.
Conformément à la stratégie thérapeutique recommandée par la HAS
« Dans le psoriasis du cuir chevelu modéré ou sévère, Daivobet® Gel Applicateur est utilisé en deuxième intention, après un échec d'un traitement local en monothérapie (en particulier par un dermocorticoïde) ».

Quand
la précision
compte



Daivobet® Gel Applicateur

calcipotriol / dipropionate de bétaméthasone

Des Solutions Adaptées À Chaque Patient ❖

SPÉCIALEMENT CONÇU POUR BIEN VIVRE avec le psoriasis



LEO®



Pour accéder aux mentions légales du médicament,
rendez-vous sur :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
ou flashez ce code



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

PSORIASIS

blanchiment – étaient supérieures à la semaine 16 pour l’anti-IL-17, avec respectivement 79 et 44 % des patients atteignant cet objectif comparés à 58 % et 28 % des patients traités par ustékinumab. Si cette étude est à l’avantage du nouveau biologique, deux points sont à noter : la différence est réelle à 16 semaines, mais les résultats à long terme ne sont pas publiés et la légitime interrogation est de savoir si un traitement est réellement supérieur à un autre dans la durée. Par ailleurs, en termes de contraintes liées au traitement, l’ustékinumab nécessite un nombre d’injections bien moindre.

Le sécukinumab a également montré son efficacité dans le psoriasis palmoplantaire (PPP). Dans cette étude prospective randomisée contre placebo (étude GESTURE), ayant inclus 205 patients [2] atteints de PPP, un blanchiment/quasi-blanchiment était observé chez 1/3 des patients à 4 mois, résultat toutefois bien inférieur à celui observé dans le psoriasis en plaques. Une étude prospective est en cours dans le psoriasis unguéal.

L’efficacité du sécukinumab se maintient à long terme, comme le montre cette étude d’extension de phase III (FIXTURE), dans laquelle 320 patients [3] ont poursuivi le traitement pendant 3 ans. Les résultats montrent une efficacité maintenue chez 83 % des patients, qui conservent une réponse PASI 75, et un blanchiment complet chez 43 % (PASI 100) au terme des 3 années. Aucune alerte de nouvel événement indésirable n’est notée dans cette étude de longue durée.

2. Ixekizumab

L’ixekizumab est l’autre anticorps (Ac) monoclonal anti-IL-17 en cours de développement. L’ixekizumab se révèle supérieur au biologique anti-TNF étanercept dans une étude randomisée comparative [4] analysant 4 bras : ixekizumab 80 mg en sous-

cutané (SC) toutes les 2 semaines (351 patients) ou 4 semaines (347 pts) versus étanercept 50 mg × 2/semaine (358 pts) et placebo (168 pts). À 3 mois, un blanchiment/quasi-blanchiment était obtenu chez 83 % des patients traités par ixekizumab (80 mg/2 semaines) contre seulement 1/3 sous étanercept. Près de la moitié des patients sous ixekizumab étaient blanchis (réponse PASI 100) à 12 semaines contre 5 % sous étanercept. On peut regretter que, dans cette étude face à face, l’anti-IL-17 ait choisi le compétiteur biologique le plus “simple” sur une durée courte, alors que les études montrent que l’étanercept est d’efficacité plus lente et moins pleine que les autres biologiques.

L’ixekizumab possède une efficacité identique en termes de blanchiment aussi bien chez les patients naïfs de traitement biologique que chez les patients déjà traités d’ordinaire plus réfractaires [5]. Un traitement sous-cutané mensuel par ixekizumab permet un maintien de la réponse dans le temps jusqu’à la semaine 60 [6]. L’ixekizumab se révèle également efficace dans le psoriasis du cuir chevelu et des ongles [7].

Les données de tolérance à 3 ans ont été rapportées, issues d’une analyse des phases III chez 82 patients ayant poursuivi au long cours le traitement. Les infections étaient un peu plus fréquentes sous ixekizumab que sous étanercept ou placebo, mais restaient peu sévères. Un risque accru de candidose orale était observé. Aucun signal d’alerte particulier en termes de tuberculose, d’infection opportuniste, de réaction des virus du groupe herpès ou d’événement cardiaque n’était constaté. De discrètes neutropénies (entre 1 000 et 1 500 PNN/mm³) sont observées sous ixekizumab (2 % des patients). Les neutropénies plus sévères (< 1 000 PNN/mm³) sont rares, observées seulement chez 0,2 % des patients [8].

3. Comment fonctionnent les anti-IL-17?

Cette étude fondamentale de Reich *et al.* suggère que les anti-IL-17 agiraient préférentiellement sur l’axe polynucléaires neutrophiles-kératinocytes. Des études histologiques et immunohistochimiques, menées chez 100 patients sous sécukinumab, ont montré une disparition précoce de l’infiltrat neutrophilique présent. Il s’agit là d’une piste physiopathologique permettant d’envisager leur utilisation dans les psoriasis pustuleux [9].

4. L’accident industriel d’un Ac monoclonal anti-IL-17 : le brodalumab

Le brodalumab est un Ac monoclonal humain dirigé contre le récepteur A de l’IL-17 (IL-17RA), qui bloque non seulement l’IL-17 A, comme les deux autres molécules, mais également l’IL-17 F et C.

Dans les études de phase III prospectives, comparatives contre placebo, quelques cas d’idées suicidaires et même de suicide ont été constatés dans le bras patients traités par brodalumab. Cette alerte de tolérance, nouvelle et inattendue dans l’environnement très concurrentiel des nouvelles biothérapies, a conduit le laboratoire Amgen à arrêter le développement de la molécule. Cet effet secondaire neuropsychique n’est pas retrouvé dans les essais évaluant les deux autres biothérapies anti-IL-17 sécukinumab et ixekizumab, allant à l’encontre de l’hypothèse d’un effet de classe.

Le maigre savoir recueilli sur l’interaction entre cytokines et troubles de l’humeur présageait pourtant plutôt du résultat inverse. En effet, la cytokine IL-17 a été impliquée dans la neurophysiologie de la dépression et de l’anxiété. S’agit-il alors d’un effet paradoxal ou d’un simple déséquilibre statistique dû au hasard entre 2 bras de traitement ? L’aventure du brodalumab ne s’arrête pas là. Du fait de son

efficacité et de sa rapidité d'action très nettes (44 % de blanchiment complet à 3 mois *versus* 22 % pour l'ustékinumab dans une étude comparative face à face [10]), le laboratoire AstraZeneca reprend et poursuit le développement de la molécule.

5. Mystère des interleukines : pourquoi les anti-IL-17 aggravent-ils la maladie de Crohn au lieu de l'améliorer ?

Les biologiques ciblant les cytokines TNF et IL-12/23 sont actifs dans trois grands groupes de maladies inflammatoires que sont le psoriasis, les rhumatismes inflammatoires et les colites inflammatoires (MICI). Les gastroentérologues se sont donc logiquement intéressés aux anti-IL-17 dans les MICI, augurant leur bonne efficacité. Or, il n'en a rien été et deux études dans la maladie de Crohn (MC) se sont révélées non seulement négatives mais défavorables.

Une des hypothèses avancées en gastroentérologie est la modification du microbiote intestinal sous anti-IL-17. Sur le plan de l'immunité anti-infectieuse, les cytokines de la famille IL-17 agissent comme un pont immunologique entre la réponse innée immédiate et la réponse immunologique retardée, et ce particulièrement dans les muqueuses (d'où les candidoses buccales, voire œsophagiennes). La voie de l'IL-17 est impliquée dans l'immunité infectieuse de la peau des muqueuses contre le *Candida* et un déficit génétique de cette voie est en cause dans la rare candidose muco-cutanée chronique [11, 12]. On sait le rôle de la composition du microbiote intestinal dans la physiopathologie de la MC et sa modification par les anti-IL-17 pourrait expliquer l'aggravation constatée.

Il convient donc d'être vigilant quant au risque d'aggravation d'une MC connue, voire d'induction d'une MC

sous anti-IL-17. Quelques cas d'aggravation de maladie de Crohn parfois sévères (moins de 2 patients pour 1 000 patients année-traitement) ont été observés dans les études concernant le sécukinumab.

6. Biothérapies anti-IL-23 : guselkumab et tildrakizumab

La cytokine IL-23 est un hétérodimère constitué des sous-unités p40 et p19. L'IL-23 régule la différenciation des lymphocytes Th17 qui produisent la cytokine pro-inflammatoire IL-17. L'anticorps monoclonal ustékinumab bloque conjointement les interleukines IL-12 et IL-23. Mais plusieurs études suggèrent que la cytokine IL-23, et non l'IL-12, est une cytokine clé dans la physiopathologie du psoriasis. Deux biothérapies anti-IL-23 sont en cours de développement, le tildrakizumab (Merck) et le guselkumab (Janssen), administrées par voie sous-cutanée tous les 3 mois.

Dans cette étude de phase II multicentrique, prospective, randomisée, d'étude de dose en 3 bras principaux – guselkumab (doses différentes entre 5 et 200 mg administrés à S0, S4 puis tous les 3 mois ; 208 pts), adalimumab (schéma habituel ; 43 pts) et placebo (43 pts) – un blanchiment et un quasi-blanchiment étaient obtenus au 4^e mois par 83 % des patients à la plus forte posologie de guselkumab contre 58 % pour l'adalimumab et 7 % pour le groupe placebo. La réponse sous anti-IL-23 se maintenait en plateau jusqu'à la 40^e semaine [13].

Le tildrakizumab a été évalué dans une étude de phase IIb randomisée, prospective contre placebo, analysant plusieurs doses de la molécule administrées chez 355 patients par voie sous-cutanée M0, M1, puis de façon trimestrielle pendant 1 an [14]. Une efficacité PASI 75 était observée chez 74 % des patients à 4 mois. Le fait le plus intéressant est la

rémanence d'action du produit après son arrêt. En effet, la très grande majorité des patients (214/223 patients, soit 96 %) ne rechutaient pas 20 semaines après l'arrêt du traitement.

Ces molécules nous autoriseront peut-être à l'avenir un traitement nécessitant très peu d'injections annuelles.

7. Nouveaux immunomodulateurs oraux : aprémilast et tofacitinib

Deux immunomodulateurs oraux ont été développés dans le psoriasis ainsi que dans le rhumatisme psoriasique : un inhibiteur de phosphodiesterase 4, l'aprémilast, et une molécule inhibant la voie des JAK kinases, le tofacitinib.

L'aprémilast a prouvé son efficacité dans le psoriasis en plaques à la posologie de 30 mg × 2/jour au cours de deux études de phase III *versus* placebo ayant inclus au total 1 257 patients (ESTEEM 1 et 2). Une réponse PASI 75 est observée chez 28-33 % des patients, avec un quasi-blanchiment/blanchiment obtenu par 20 % des patients à la semaine 16. Son efficacité est donc similaire à l'acitrétine, mais inférieure au méthotrexate et aux biologiques. Il est un peu moins efficace notamment que l'étanercept prescrit à la posologie de 50 mg/semaine dans un essai comparatif [15].

L'aprémilast, dont l'efficacité est modeste dans le psoriasis en plaques, pourrait avoir un intérêt dans le psoriasis unguéal, palmoplantaire et du scalp. Les résultats d'efficacité sont supérieurs dans ces zones difficiles à traiter : 46 % d'amélioration nette pour le cuir chevelu (ScPGA 0 à 1), 44 % pour les ongles (NAPSI 50) et 65 % pour la forme palmoplantaire (PPPGA 0 à 1) [16]. 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 pso-

PSORIASIS

riasis pour lesquelles nous jugeons le traitement local insuffisant et l'emploi d'un traitement systémique "lourd" déraisonnable.

Le tofacitinib est une molécule immunomodulatrice orale inhibant la voie des JAK kinases. Les deux études prospectives randomisées Pivotal 1 et 2 [17] contre placebo ont évalué son efficacité à 16 semaines chez 1861 patients psoriasiques. L'efficacité PASI 75 est atteinte par 59 % des patients à 4 mois, à la posologie de 10 mg × 2/jour. La tolérance est globalement bonne. Un taux accru (1,6 % des patients) de réactivation des virus du groupe herpès est observé uniquement dans le bras tofacitinib.

Une étude de phase III comparative, multicentrique, de non-infériorité, a analysé l'efficacité du tofacitinib oral (5 ou 10 mg × 2/jour) *versus* étanercept 50 mg × 2/semaine SC et bras placebo. Le tofacitinib oral à la posologie de 10 mg se révélait non inférieur à l'étanercept, avec respectivement 63 % et 59 % des patients atteignant le score PASI 75 [18]. En raison d'incertitudes concernant sa sécurité d'emploi, l'AMM du tofacitinib n'a pour l'instant pas été approuvée par les autorités sanitaires américaines dans le psoriasis (FDA).

8. Intérêt des immunomodulateurs oraux dans d'autres dermatoses inflammatoires

Plusieurs observations ont souligné l'efficacité des inhibiteurs de JAK dans la pelade. Le tofacitinib s'est également révélé efficace dans un cas de vitiligo [19]. Une hirondelle ne fait pas le printemps, mais il existe un rationnel physiopathologique (inhibition du signal transducteur de l'interféron γ) dans cette pathologie. Une étude ouverte suggère également son efficacité dans la dermatite atopique [20]. L'aprémilast est, quant à lui, en cours d'essai dans la maladie de Behçet [21].

9. Sécukinumab et aprémilast : bientôt disponibles en 2016, mais quelle place dans notre arsenal thérapeutique ?

L'aprémilast a obtenu une AMM en 2015 pour le psoriasis en plaques de l'adulte et le rhumatisme psoriasique. L'intitulé exact de l'AMM est le suivant : psoriasis en plaques modéré à sévère en échec, ou intolérance ou contre-indication aux autres traitements systémiques conventionnels, dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. Fait important, il peut être initié directement par tout dermatologue en ville et n'est donc pas soumis à une prescription initiale hospitalière (PIH) comme les biothérapies. Aucune investigation préthérapeutique ni surveillance biologique ne sont nécessaires. Son positionnement dans l'arsenal vient en amont des biologiques.

Cette molécule a donc deux faces : une efficacité médiocre, mais une bonne tolérance et une simplicité de prescription. Elle est déjà commercialisée aux États-Unis, en Italie et en Allemagne, et environ 100 000 patients ont déjà été traités sans signal d'alerte nouveau concernant sa sécurité d'emploi. La Haute Autorité de Santé (HAS) insiste sur le fait que "bien qu'ayant une efficacité modeste et du fait de sa bonne tolérance, l'aprémilast peut être utile pour retarder la mise sous traitement par biothérapie".

L'aprémilast devrait être commercialisé au printemps 2016. Il est administré par voie orale matin et soir. La principale complication est digestive (diarrhée, nausées) dans 15 % des cas, en début de traitement. Des pertes de poids significatives sont observées dans moins de 5 % des cas.

Le sécukinumab a obtenu son AMM française selon l'intitulé suivant : le sécukinumab est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré

à sévère chez les adultes candidats à un traitement systémique en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels, parmi lesquels le méthotrexate, la ciclosporine, la photothérapie ou l'acitrétine. L'AMM est donc légèrement et subtilement différente de celle des autres biothérapies actuelles.

En intégrant l'acitrétine dans l'AMM – alors qu'elle n'y figurait pas jusqu'à présent – le législateur donne la possibilité d'utiliser directement en première ligne le sécukinumab dans le psoriasis modéré à sévère de l'adulte en échec/intolérance de photothérapie et acitrétine, et ce sans passer par d'autres immunomodulateurs conventionnels tels que le méthotrexate. Faut-il pour autant le suivre ? La dose recommandée est de 300 mg (soit 2 injections SC de 150 mg en stylo ou seringue préremplie, car seule cette formulation posologique existe actuellement) à J0, S1, S2, S3, S4, puis toutes les 4 semaines. L'effet secondaire principal est une discrète augmentation des infections des voies respiratoires. Des candidoses cutanées ou muqueuses, ainsi que des neutropénies, ont été observées plus fréquemment sous anti-IL-17.

Nous sommes arrivés à la sortie du "pipeline" des nouvelles molécules. Le monde thérapeutique du psoriasis bouge réellement en 2016 avec l'arrivée de deux nouvelles thérapeutiques : l'une, l'anti-IL-17 sécukinumab, rapidement efficace et supérieure en gain de blanchiment aux biothérapies existantes ; l'autre, l'aprémilast, davantage destinée aux psoriasis légers ou modérés, dont l'originalité réside dans la dispensation orale, la mise à disposition directe en dermatologie de ville et la bonne tolérance. Ces deux nouveaux traitements seront disponibles au printemps 2016. Il reste à la communauté dermatologique à définir leur place raisonnable au sein de notre arsenal.

Bibliographie

1. THAÇI D, BLAUVELT A, REICH K *et al.* Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:400-409.
2. GOOTLIEB A. FC24-07: Secukinumab efficacy and safety in subjects with moderate to severe palmoplantar psoriasis in phase 3b study (GESTURE). World Congress of Dermatology, 2015.
3. BISSONNETTE R *et al.* Secukinumab maintains high levels of efficacy through 3 years of treatments: results from an extension to a phase 3 study (SCULPTURE). Oral communication. EADV Congress, 2015.
4. GRIFFITHS CE *et al.* Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*, 2015, 386:541-551.
5. GERDES S, KORMAN N, WILHELM S *et al.* Efficacy of ixekizumab in patients with plaques psoriasis, with and without previous exposure to biologic therapies: results at weeks 12 and 60 from UNCOVER-1. EADV Congress, 2015.
6. LACOUR JP *et al.* Efficacy of ixekizumab in patients with and without previous experience with biologic therapies: results from UNCOVER-2, a phase 3 trial in patients with plaque psoriasis. EADV Congress, 2015.
7. LANGLEY RG, RICH P, MENTER A *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; 29:1763-1770.
8. LEONARDI C *et al.* FC04-07. Maintenance of efficacy Results from UNCOVER-1: a phase 3 trial of ixekizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. World Congress of Dermatology, 2015
9. REICH K, PAPP KA, MATHESON RT *et al.* Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol*, 2015;24:529-535.
10. LEBWOHL M, STROBER B, MENTER A *et al.* Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med*, 2015;373:1318-1328.
11. ISAILOVIC N, DAIGO K, MANTOVANI A *et al.* Interleukin 17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J Autoimmun*, 2015;60:1-11.
12. KASER A. Not all monoclonals are created equal - lessons from failed drug trials in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014;28:437-449.
13. GORDON KB, DUFFIN KC, BISSONNETTE R *et al.* A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med*, 2015;373:136-144.
14. PAPP K, THAÇI D, REICH K *et al.* Tildrakizumab (MK-3222) an anti interleukin 23p19 monoclonal antibody improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo controlled trial. *Br J Dermatol*, 2015;173:930-939.
15. REICH K *et al.* Efficacy and safety of apremilast or etanercept compared with placebo in patients with moderate to severe psoriasis. AAD Congress, 2015.
16. RICH P, GOODERHAM M, BACHELEZ H *et al.* Apremilast an oral phosphodiesterase 4 inhibitor in patients with difficult to treat nail and scalp psoriasis: results of 2 phase III randomized controlled trials ESTEEM 1 and ESTEEM 2. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:134-142.
17. PAPP KA, MENTER MA, ABE M *et al.* Tofacitinib an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized placebo controlled trials. *Br J Dermatol*, 2015;173:949-961.
18. BACHELEZ H, VAN DE KERKHOF PC, STROHAL R *et al.* Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non inferiority trial. *Lancet*, 2015;386:552-561.
19. CRAIGLOW BG, KING BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis direct therapy. *JAMA Dermatol*, 2015;151:1110-1112.
20. LEVY LL, URBAN J, KING BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:395-399.
21. HATEMI G, MELIKOGLU M, TUNC R *et al.* Apremilast for Behçet's syndrome -- a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med*, 2015;372:1510-1518.

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



→ J. PARIER

Conclusion

Même si les études dans la “vraie vie” montrent qu’il y a beaucoup d’abandons de traitement – avant tout pour les traitements locaux, mais aussi pour les biothérapies les plus efficaces – de grands progrès ont été réalisés dans celui du psoriasis. Les recherches restent très actives dans ce domaine, promettant encore des améliorations et des solutions en cas d’échappement thérapeutique pour les patients. Grâce à tous les traitements dont nous disposons, il n’y a pratiquement plus de patients que nous ne puissions soulager valablement.

En revanche, nous devons toujours rester très vigilants et, au-delà des suivis réalisés par les laboratoires, examiner les résultats des registres de suivi de tous ces traitements sur un grand nombre de patients. Les années passent et la tolérance des premiers traitements sortis est bien connue, ce qui nous rassure sur les effets secondaires à long terme. De nouveaux produits, encore plus performants, arrivent que nous allons surveiller de près.

AVEC LA MÉDICALE PREMIUM, VOUS DISPOSEZ D'UN CONTRAT ÉVOLUTIF, MULTISUPPORT ET MULTIGESTIONNAIRE POUR CONSTITUER ET DIVERSIFIER UN CAPITAL DANS LE CADRE FISCAL SPÉCIFIQUE DE L'ASSURANCE VIE.



lamedicale.fr

La médicale
vosre assurance naturelle

DE 2,55%*

RENDEMENT NET DE FRAIS DE GESTION
EN 2015 SUR LE FONDS EN EUROS

À 3,63%*

RENDEMENT NET DE FRAIS DE GESTION
EN 2015 SUR LE FONDS NEOEURO GARANTI

Les rendements passés ne préjugent pas
des rendements futurs.

AVEC LA MÉDICALE PREMIUM L'ÉPARGNE VOUS SOURIT

Le contrat La Médicale Premium est un contrat individuel d'assurance sur la vie de type multisupport souscrit par La Médicale de France auprès de Spirica. Les garanties de ce contrat peuvent être exprimées en unités de compte ou en euros. Pour la part des garanties exprimées en unités de compte, les montants investis ne sont pas garantis mais sujets à des fluctuations à la hausse ou à la baisse dépendant en particulier de l'évolution des marchés financiers. La Médicale de France, Entreprise régie par le code des assurances, SA au capital de 2 160 000 € entièrement versé. Siège social : 50-56 rue de la Procession 75015 Paris - 582 068 698 RCS Paris. Spirica : SA au capital social de 56 064 641 euros - Entreprise régie par le code des assurances - N° 487739963 RCS Paris. 50-56 rue de la Procession 75015 Paris.

*Taux de rendement annuel du Fonds en euros et du Fonds NeoEuro Garanti du contrat La Médicale Premium, nets de frais de gestion et hors prélèvement sociaux, attribué sous réserve que votre contrat soit toujours en vigueur au 1^{er} janvier 2016 et selon les modalités d'attribution de la participation aux bénéfices décrites dans les documents contractuels. Les rendements passés ne préjugent pas des rendements futurs.

Document à caractère publicitaire simplifié et non contractuel achevé de rédiger en février 2016. Crédit photo : Shutterstock. APR1 4597

Quoi de neuf en pathologie infectieuse ?



→ P. BERBIS
Service de Dermatologie,
Hôpital Nord,
CHU de MARSEILLE.

Infections virales

1. Efficacité, tolérance et immunogénicité de la vaccination contre le virus varicelle-zona chez des patients âgés traités par corticothérapie générale

Cette étude randomisée, contrôlée contre placebo, a inclus des patients traités par corticothérapie générale à des doses d'équivalent prednisone de 5 à 20 mg/jour [1]. Les patients ont été observés pendant les 42 jours suivant la vaccination afin de constater d'éventuels effets secondaires ou le développement d'une infection par le virus herpès-varicelle-zona (VZV). Un suivi a été prolongé jusqu'à 182 jours après la vaccination. La recherche d'anticorps anti-VZV a été effectuée par la technique ELISA avant la vaccination, puis 6 semaines après la vaccination.

Le pourcentage de patients ayant développé des effets secondaires a été similaire dans les deux groupes. Un seul patient a présenté un zona 16 jours après la vaccination dans le groupe vacciné, mais le virus en question était un virus de type sauvage et non pas le virus vaccinal. Les études sérologiques ont montré un taux d'anticorps significativement supérieur dans le groupe vacciné par rapport au groupe placebo. Au total, chez les adultes de 60 ans et plus traités par corticothérapie au long cours, la vaccination anti-zona a été bien tolérée et a entraîné une réaction immunogène satisfaisante.

2. *Molluscum contagiosum* : expérience en faveur de l'abstention

Les auteurs rapportent l'expérience de leur centre à propos de 170 enfants pris

en charge pour des *molluscum contagiosum* (MC) entre 2008 et 2011 (âge moyen 5 ans, 46 % d'entre eux présentaient des antécédents de dermatite atopique) [2]. Les enfants atopiques avaient un nombre de MC significativement plus élevé. Dans cette série, 72,6 % des enfants n'ont pas reçu de traitement particulier. Une enquête à distance par téléphone a montré qu'une résolution des lésions était notée dans 50 % des cas à 12 mois et dans 70 % des cas à 18 mois. Le traitement, quelle qu'en soit la forme, n'a pas permis de réduire cette période de blanchiment.

3. L'acyclovir au long cours réduit le risque de zona chez les patients séropositifs pour le VIH

Le zona est plus fréquent et plus sévère chez les patients immunodéprimés, particulièrement chez les séropositifs pour le VIH. L'efficacité préventive d'un traitement au long cours par acyclovir (400 mg matin et soir) a été évaluée *versus* placebo chez 3 408 patients [3]. Pendant la période de suivi (5 175 patients-années), 26 cas de zona ont été observés dans le groupe acyclovir contre 69 cas dans le groupe placebo, soit une proportion de réduction de 62 %. L'acyclovir semble donc efficace en prophylaxie du zona chez les patients séropositifs pour le VIH.

4. Ténofovir et herpès

Le ténofovir est une puissante molécule anti-VIH qui diminue significativement le risque de co-infection par le virus *Herpes Simplex* de type 2 (HSV-2). Les auteurs ont évalué l'intérêt du ténofovir en gel dans la prévention des infections à HSV-2 [4, 5]. Il s'agit d'une étude pilote (randomisée en double insu *versus*

placebo) évaluant l'efficacité d'une application périoculaire de ténofovir gel. Au cours du suivi régulier, le critère d'efficacité était l'incidence de l'herpès dans le suivi. 422 femmes HSV-2 séronégatives ont été incluses. Il existe une différence significative en faveur du groupe traité par ténofovir. En effet, dans ce groupe, l'incidence des infections à HSV-2 était de 10 cas/100/an *versus* 21 cas/100/an dans le groupe placebo. Le ténofovir semble donc tout à fait intéressant dans la prévention des infections à HSV-2, particulièrement chez les patients immunodéprimés par le VIH.

En revanche, l'intérêt du ténofovir dans la prévention de l'excrétion virale HSV-2 chez les patients immunocompétents atteints n'est pas démontré. 64 patientes suivies pour herpès génital symptomatique ont été randomisées (ténofovir *per os*, ténofovir gel vaginal, placebo). La diminution de l'excrétion virale HSV-2 n'était pas significativement inférieure dans les groupes ténofovir par rapport au groupe placebo.

5. Herpès hypertrophique de l'immunodéprimé : intérêt de l'imiquimod

Chez l'immunodéprimé, l'herpès peut prendre un aspect atypique, chronique, les érosions faisant progressivement

PATHOLOGIE INFECTIEUSE

place à un aspect hypertrophique qui rend le diagnostic plus difficile. L'autre caractéristique est la résistance de plus en plus fréquente de ces formes d'herpès à l'acyclovir. Deza *et al.* [6] rapportent l'efficacité de l'imiquimod topique à 5 % dans un cas d'herpès hypertrophique multirésistant. Au terme d'une étude rétrospective ayant inclus 294 patients, Leeyaphan *et al.* [7] notent un aspect hypertrophique dans 5 % des cas, tous observés chez des patients séropositifs pour le VIH. Un traitement par imiquimod topique a été nécessaire et utile dans 1 cas sur 2.

6. Vaccination anti-hépatite B au cours de l'infection VIH

La co-infection hépatite B et infection par le VIH est fréquente. En effet, les voies de contamination sont communes aux deux infections. Ainsi, 18 à 71 % des patients infectés par le VIH recevant une vaccination standard contre l'hépatite B développent une réaction séroprotectrice. Chez les patients ne répondant pas, les *guidelines* recommandent de répéter cette vaccination. Des études préliminaires avaient montré que la vaccination avec des doubles doses de vaccin, dans le cadre de la revaccination, montrait des effets favorables, mais ces études étaient de petit échantillon et non randomisées.

Une étude multicentrique française ouverte, randomisée, a inclus 178 patients séropositifs pour le VIH présentant un taux de lymphocytes CD4 supérieur ou égal à 200/mL. La randomisation a été faite sur la dose de vaccin attribuée: un groupe a reçu la dose standard de 20 µg, l'autre groupe une double dose de 40 µg, à la semaine 0, 4 et 24 [8]. Le critère d'efficacité était la proportion de répondants définie par la présence d'anticorps anti-hépatite B (anti-HBs) \geq 10 mUI/mL à la semaine 28.

À la semaine 28, le groupe traité par la vaccination standard montrait un taux de réponse de 67 % *versus* 74 % dans le groupe double dose. Cette

différence n'était pas significative. Cependant, la proportion de répondants très positifs (anticorps anti-HBs \geq 100 mUI/mL) et les titres à 4 semaines après la vaccination étaient plus élevés dans le groupe double dose que dans le groupe dose standard. Cet élément est important, car l'amplitude de la réponse initiale semble prédictible de la durabilité de la vaccination.

Infections bactériennes

1. Efficacité et tolérance d'AFN-1252, premier antibiotique spécifique du staphylocoque dans le traitement des infections des parties molles

Il s'agissait d'une étude ouverte, non contrôlée, de phase II, multicentrique. L'AFN-1252 est un inhibiteur sélectif de l'enoyl-ACP réductase du staphylocoque doré [9]. Cet antibiotique a été administré *per os* à la posologie de 200 mg, 2 \times jour, chez des patients présentant des infections aiguës des parties molles par staphylocoque doré. La rapidité de réponse était d'environ 3 jours. 82,9 % des patients avaient une diminution de plus de 20 % de la surface érythémateuse et œdémateuse au 3^e jour. L'éradication microbiologique du staphylocoque doré était de 93,2 % à court terme et de 91,9 % à long terme. Les effets secondaires les plus fréquents étaient des céphalées dans 26 % des cas et des nausées dans 21 % des cas, en général modérées. Cette étude préliminaire semble donc démontrer que l'AFN-1252 est efficace et bien toléré dans le traitement des infections à staphylocoque doré, incluant les staphylocoques dorés résistants à la méthicilline. Des résultats complémentaires sur de prochaines études de développement sont nécessaires.

2. Rhabdomyolyse fatale lors de la co-prescription d'acide fusidique et de pravastatine

Les statines exposent au risque de rhabdomyolyse. Le risque peut être

majoré par certaines co-médications. Plusieurs observations de rhabdomyolyse sévères, certaines fatales, ont été rapportées lors de la co-prescription d'acide fusidique-statines (atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine). L'interaction se fait par une inhibition du cytochrome P450, qui augmente les concentrations plasmatiques des statines lors de la co-prescription avec de l'acide fusidique.

Les auteurs rapportent une nouvelle observation chez un homme de 67 ans traité pour une ostéite tibiale par acide fusidique (1 500 mg/jour) et prenant 40 mg/jour de pravastatine [10]. Une rhabdomyolyse, associée à une insuffisance rénale aiguë, a conduit au décès rapide du patient. Ces données sont à retenir compte tenu de la large prescription de l'acide fusidique *per os* en dermatologie ainsi que de la fréquence de la prise de statines chez les patients.

3. Efficacité comparable de l'azithromycine et de l'amoxicilline dans le traitement de l'érythème migrant borélien chez l'enfant

Les auteurs rapportent leur expérience du traitement de 84 enfants de moins de 15 ans présentant un érythème migrant borélien (EMB) [11]. Le traitement par azithromycine pendant 5 jours a montré une efficacité comparable à un traitement par amoxicilline pendant 14 jours. L'efficacité a été évaluée en termes de durée de l'EMB et de survenue de manifestations systémiques ultérieures. La tolérance a été équivalente. Il s'agit là d'une information importante pour les enfants allergiques aux β -lactamines.

4. Intérêt de la clindamycine dans la prévention des complications lors des chocs toxiques streptococciques

Dans cette étude rétrospective multicentrique, qui a inclus 84 patients ayant présenté une infection invasive sévère à streptocoque β -hémolytique

du groupe A avec choc toxique [12], la mortalité à 30 jours était significativement plus faible dans le groupe traité par clindamycine en association. La clindamycine tendait à avoir un effet protecteur, sans toutefois atteindre la significativité. L'activité antitoxinique de la clindamycine a été mise en avant. Les auteurs recommandent l'adjonction de clindamycine à dose curative en association à une β -lactamine à forte dose lors du choc toxique streptococcique¹. Les immunoglobulines intraveineuses doivent par ailleurs être discutées dans les cas de chocs réfractaires. Les auteurs rappellent enfin les recommandations du Conseil supérieur d'hygiène publique de 2005, qui propose une antibioprophy-laxie par voie générale de 8 à 10 jours chez les sujets contacts (céfuroxime ou cefpodoxime, ou azithromycine, ou clindamycine si souches sensibles, ou pénicilline V associée à la rifampicine).

5. Lipoglycopeptides : nouvelle famille d'antibiotiques pour la prise en charge des infections sévères des parties molles

Ces antibiotiques présentent une activité particulièrement efficace contre les gram+, notamment le staphylocoque doré (SD) incluant les SD résistants à la méticilline, les streptocoques, les pneumocoques multirésistants, les *Clostridia*. Leur capacité d'action est 4 à 8 fois supérieure à celle de la vancomycine. Enfin, ces molécules sont efficaces sur les germes résistants à la vancomycine. Leur principal avantage est constitué par leur longue demi-vie d'élimination. Ces longues demi-vies d'élimination permettent d'envisager – notamment pour l'oritavancine et la dalbavancine – des traitements courts, réduisant la durée

d'hospitalisation et permettant plus facilement des traitements ambulatoires. En effet, l'oritavancine est administrable en dose unique IV de 1 200 mg, la dalbavancine est administrable par voie IV à la dose de 1 000 mg à J1, puis 500 mg à J8. Les effets secondaires sont variables selon les molécules : néphrotoxicité, allongement du QT, cytolysse hépatique [13]. La tolérance est cependant équivalente à celle de la vancomycine.

Dunne *et al.* [14] ont rapporté les résultats d'une étude randomisée, réalisée en double insu, ayant inclus 697 patients adultes présentant une infection aiguë et sévère des parties molles. Cette étude a comparé une perfusion en dose unique de 1 500 mg de dalbavancine comparée à une perfusion de 1 000 mg suivie de 500 mg en perfusion une semaine après. 17 et 27 % des infections à SD résistaient à la méticilline. La dose unique donne des résultats comparables aux 2 doses espacées d'une semaine, à savoir une guérison dans plus de 80 % des cas.

L'oritavancine a montré une non-infériorité à la vancomycine dans une étude de phase III [15]. Il s'agissait d'une étude randomisée en double insu, ayant comparé, chez 502 patients, l'oritavancine en perfusion unique de 1 200 mg à la vancomycine : 2 perfusions/jour pendant 7 à 10 jours. Sur les 3 critères d'efficacité (cessation d'évolutivité ou réduction des lésions à 48-72 heures, guérison à 7 et 14 jours), l'oritavancine a montré une non-infériorité à la vancomycine : guérison dans 82 % des cas *versus* 80,5 % des cas dans le groupe vancomycine. La tolérance était comparable dans les deux groupes.

Les lipoglycopeptides apportent donc une avancée tout à fait significative dans la prise en charge des infections sévères des parties molles, leur efficacité et leur simplicité d'administration permettant une réduction considérable des durées d'hospitalisation. L'impact économique est également mis en avant, la durée des

hospitalisations étant très significativement réduite [16].

6. Résistance à la mupirocine

L'utilisation large de la mupirocine, depuis plusieurs années, dans la prise en charge des infections staphylococciques et dans l'éradication du portage nasal staphylococcique (notamment résistant à la méticilline), particulièrement en prévention des infections nosocomiales, entraîne l'émergence de souches résistantes. L'étude de Sanju *et al.* [17] indique 12,5 % de résistance. Une étude pédiatrique [18] note un pourcentage de résistance encore plus élevé (31 %). Une corrélation avec l'utilisation antérieure de mupirocine a été logiquement retrouvée. Les facteurs associés de résistance identifiés ont été les suivants : résistance à la méticilline, dermatite atopique, immunosuppression. Les auteurs plaident donc pour le dépistage de cette résistance avant tout traitement curatif ou prophylactique avec la mupirocine et, bien sûr, la restriction de ce traitement à des indications impératives et de durée la plus courte possible.

7. Infections à *Chlamydia trachomatis* : guidelines 2015

Les infections ano-génitales à *Chlamydia trachomatis* sont fréquemment asymptomatiques, du moins au début. La gravité potentielle des infections à *Chlamydia* chez les femmes (notamment en raison du risque d'infertilité, de grossesses extra-utérines et de douleurs chroniques) rend nécessaire un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée la plus rapide possible. Cet article rend compte des *guidelines* européennes 2015 [19] pour le traitement des infections non compliquées à *Chlamydia trachomatis*.

Concernant les infections urogénitales, le traitement de première ligne est constitué par la doxycycline, à raison de 100 mg 2 \times jour pendant 7 jours

¹ Analyse du groupe bibliographique de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) à propos de l'article de Carapetis JR, Jacoby P, Carville K *et al.* Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group a streptococcal infections. *Clin Infect Dis*, 2014;59:358-365.

PATHOLOGIE INFECTIEUSE

(contre-indiquée en cas de grossesse), ou l'azithromycine, à raison de 1 g en une prise unique *per os*. Une méta-analyse a montré une supériorité de la doxycycline par rapport à l'azithromycine. La deuxième ligne de traitement est représentée par l'érythromycine (500 mg 2 × jour pendant 7 jours) ou par la lévofloxacine (500 mg 1 × jour pendant 7 jours, contre-indiquée en cas de grossesse), ou par l'ofloxacine (200 mg 2 × jour pendant 7 jours, contre-indiquée en cas de grossesse). En troisième ligne, avec des évidences moins fortes, on trouve la josamycine, à raison de 500 mg 3 × jour ou 1 000 mg 2 × jour pendant 7 jours. Les patients infectés par le VIH doivent avoir les mêmes règles de traitement que les patients séronégatifs (recommandations de niveau C cependant).

Les recommandations pour le traitement des infections rectales et pharyngées mettent en première ligne la doxycycline, à raison de 100 mg 2 × jour pendant 7 jours, ou l'azithromycine, à raison de 1 g en une prise unique. Les études cliniques ont cependant montré, ici encore, la supériorité de la doxycycline. En cas d'utilisation de l'azithromycine, il conviendra de faire un contrôle bactériologique post-thérapeutique. Au cours de la grossesse, le traitement de première ligne recommandé est l'azithromycine en une prise orale unique de 1 g, avec contrôle de l'efficacité du traitement. En deuxième ligne, sont recommandées l'amoxicilline (500 mg 3 × jour pendant 7 jours) ou l'érythromycine (500 mg 4 × jour pendant 7 jours).

8. Traitement des gonococcies : guidelines

Les auteurs font le point dans cet article sur les *guidelines* relatives aux traitements des infections non compliquées à *Neisseria gonorrhoeae* [20]. En cas d'atteinte ano-génitale, le traitement de première ligne fait appel à la ceftriaxone (250 mg par voie intramusculaire [IM] en dose unique) ou au céfixime (800 mg en

dose unique). L'association doit être faite, quelle que soit la molécule retenue, avec de l'azithromycine, à raison de 1 g *per os* en prise unique. Les traitements alternatifs sont la spectinomycine (2 g IM en dose unique) associée à 1 g *per os* d'azithromycine. En cas d'atteinte pharyngée, le traitement repose sur la ceftriaxone associée à l'azithromycine, selon les mêmes règles que précédemment. Le céfixime associé à l'azithromycine peut être utilisé en deuxième ligne. En troisième ligne, on trouve l'azithromycine, à raison de 2 g *per os* en dose unique, mais la recommandation est moins forte.

9. Tularémie : pour y penser, une mise au point

La tularémie est une infection liée à *Francisella tularensis*, qui est un bacille gram négatif [21]. Les réservoirs naturels de *Francisella tularensis* sont des animaux vertébrés et invertébrés. Parmi les animaux sauvages, les rongeurs sont importants dans la transmission de cette infection (les lièvres, les castors, les porc-épics, les hamsters, les souris et les rats). Des animaux domestiques peuvent aussi transmettre ce bacille (les chats, les moutons). Des contaminations peuvent également se faire par l'intermédiaire de l'eau infectée. Enfin, des formes de tularémie ont été décrites dans les pays du nord de l'Europe après des piqûres de moustiques. La transmission à l'homme se fait principalement par voie directe à partir de l'animal réservoir, de piqûres d'arthropodes ou *via* une eau contaminée. Une transmission directe peut également survenir par l'ingestion de viande mal cuite provenant d'un animal infecté ou par des morsures d'animaux comme les rongeurs, les chats ou les chiens. De même, une piqûre de moustique peut transmettre la bactérie. La transmission de ce germe peut survenir lors de baignades dans des eaux contaminées ou par l'ingestion d'eau contaminée.

Sur le plan clinique, la tularémie a une courte période d'incubation, entre 3 et

5 jours (maximum 2 semaines). Les manifestations précoces sont représentées par un tableau pseudo-grippal avec fièvre élevée, douleurs articulaires, céphalées, myalgies et arthralgies. La forme ulcéro-glandulaire combine une ulcération cutanée, souvent chronique, avec suppuration et une adénopathie dans le territoire correspondant à cette ulcération. Une adénopathie isolée peut également faire partie du tableau clinique. Les formes oropharyngées se manifestent par une pharyngite chronique survenant après contamination par une eau infectée. On observe parfois des ulcérations muqueuses et des adénopathies cervicales. La forme oculo-glandulaire se manifeste par une conjonctivite douloureuse, avec une adénopathie prétragienne ou cervicale se développant après une contamination conjonctivale. Des formes pneumoniques ont également été rapportées après inhalation d'un aérosol contaminé ou après dissémination hématogène. Enfin, des tableaux proches de la typhoïde ont été décrits.

Les complications se manifestent par des signes cutanés érythémato-squameux, des érythèmes noueux, des abcès sous-cutanés, des suppurations ganglionnaires, une otite médiane, des méningites et des abcès cérébraux. L'ensemble de ces manifestations est en faveur d'une dissémination hématogène de la bactérie. Une suppuration ganglionnaire chronique avec fistulisation au niveau de la peau peut également être décrite.

La tularémie est une maladie généralement non mortelle (les cas de décès sont extrêmement rares et surviennent sur des terrains très immunodéprimés). Le diagnostic se fait par des tests sérologiques (tests par micro-agglutination, immunofluorescence et immunofluorescence directe). Plus récemment, des techniques de type ELISA et Western Blot ont été développées. Les études en PCR sont également disponibles dans certains laboratoires.

La bactérie *Francisella tularensis* est naturellement résistante aux antibiotiques de type β -lactamines. Le traitement repose sur les fluoroquinolones et les tétracyclines prescrits pour 2 à 3 semaines, qui sont les traitements de première ligne pour les formes modérées de tularémie survenant en Europe. Les fluoroquinolones sont cependant associés à un plus faible risque d'échec que les tétracyclines.

Infections parasitaires

Intérêt du fluconazole *per os* dans la leishmaniose cutanéomuqueuse

Les auteurs rapportent le cas d'un enfant de 12 ans chez lequel le diagnostic de leishmaniose a été porté d'après la biopsie d'une macrochéilite de la lèvre inférieure [22]. Le traitement par glucantime ayant été mal toléré, un traitement par fluconazole (5 mg/kg et par jour) a été instauré pendant 6 semaines, entraînant un blanchiment. Plusieurs autres observations ont été rapportées, notamment chez l'enfant. Le fluconazole semble donc une alternative intéressante. Des études plus structurées sont cependant nécessaires pour mieux positionner le fluconazole dans le traitement des leishmanioses cutanéomuqueuses.

Infections mycosiques

1. Tavaborole : nouvel antimycosique topique dans le traitement des onychomycoses

Le tavaborole solution à 5 % est un nouveau traitement topique des onychomycoses approuvé par la FDA en juillet 2014 (indication réservée aux infections à *Trichophyton*). Le tavaborole est la première molécule d'une nouvelle classe d'antimycosiques qui inhibent le tRNA synthétase cytoplasmique du champignon [23]. Son faible poids moléculaire permet une excellente

pénétration dans la table unguéale. Les résultats de deux études de phase III sont ici présentés, comparant l'application quotidienne d'une solution à 5 % de tavaborole *versus* le véhicule pendant 48 semaines. L'efficacité du tavaborole est très significativement supérieure à celle du véhicule, tant sur le pourcentage de cures mycologiques complètes (31 à 35 % *versus* 7 à 12 %) que de cures cliniques complètes à 52 semaines (26 à 27 % *versus* 9 à 14 %). La tolérance a été bonne, avec un taux d'irritation de 1 % seulement.

2. Efinaconazole : nouvel azolé disponible en solution topique dans le traitement des onychomycoses

Il existe actuellement 4 classes de molécules dans le traitement, toujours difficile, des onychomycoses : les allylamine (terbinafine) qui inhibent la squalène époxydase, les azolés qui inhibent la 14- α -déméthylase, les morpholines (amorolfine) qui inhibent la Δ -14-réductase et la Δ -7-8-isomérase, et enfin le ciclopirox (classe des hydroxypyridones) qui agirait par une chélation du fer et du processus oxydatif. Malgré ces progrès indiscutables, des échecs sont régulièrement observés dans 20 à 25 % des cas du traitement des onychomycoses et le pourcentage de récurrence est significativement élevé.

L'efinaconazole est un nouvel azolé développé dans le traitement topique des onychomycoses [24]. Son activité *in vitro* est comparable à celle de la terbinafine et de l'amorolfine, plus efficace que l'ensemble des molécules disponibles sur les moisissures. Il s'agit du premier azolé disponible sous forme topique dans la prise en charge des onychomycoses. Cette molécule a reçu une approbation récente de la FDA dans le traitement topique des onychomycoses. Cette approbation repose sur les résultats d'une étude de phase III ayant inclus 1 655 patients (étude multicentrique randomisée *versus* véhicule). Un traitement de 48 semaines

entraîne une cure clinique complète entre 15 et 17 % des cas traités par efinaconazole *versus* 3 à 5 % des cas traités par le véhicule. Le pourcentage de cures mycologiques est également significativement plus élevé dans le groupe traité par efinaconazole (53 à 55 %) que dans le groupe véhicule (16 %). La tolérance a été bonne, sans aucune différence avec le véhicule. Des études comparatives avec les molécules de référence utilisables en solution unguéale (ciclopirox et amorolfine) sont nécessaires pour bien positionner la place de l'efinaconazole dans la prise en charge des infections mycosiques unguéales

3. ME1111 : un nouvel antimycosique en développement

Le ME1111 possède une activité *in vitro* équivalente à celle de l'amorolfine et du ciclopirox [25]. Son activité fongicide porte sur des espèces de type *Trichophyton*. Il n'y a pas d'induction de résistance *in vitro*. Il s'agit d'une nouvelle molécule dans le traitement topique des onychomycoses pour laquelle nous disposons pour l'instant de données purement préliminaires. Le ME1111 est un inhibiteur de la succinate déshydrogénase des espèces de type *Trichophyton* en cours de développement.

Cette nouvelle molécule présente une excellente pénétration intra-unguéale. Son mécanisme d'action original la positionne de manière intéressante dans la prise en charge future d'une pathologie infectieuse pour laquelle aucune des molécules disponibles actuellement n'assure une efficacité constante. Son action serait cependant spécifique à des infections à dermatophytes.

Bibliographie

1. RUSSELL AF, PARRINO J, FISHER CL *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects on chronic/maintenance corticosteroids. *Vaccine*, 2015; 33:3129-3134.

PATHOLOGIE INFECTIEUSE

2. 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 north-eastern United States. *Pediatr Dermatol*, 2015;32:353-357.
3. BARNABAS RV, BAETEN JM, LINGAPPA JR *et al.* Acyclovir Prophylaxis Reduces the Incidence of Herpes Zoster Among HIV-Infected Individuals: Results of a Randomized Clinical Trial. *J Infect Dis*, 2016;213:551-555.
4. ABDOL KARIM SS, ABDOL KARIM Q, KHARSANY AB *et al.* Tenofovir Gel for the Prevention of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection. *N Engl J Med*, 2015;373: 530-539.
5. BENDER IGNACIO RA, PERTI T, MAGARET AS *et al.* Oral and Vaginal Tenofovir for Genital Herpes Simplex Virus Type 2 Shedding in Immunocompetent Women: A Double-Blind, Randomized, Cross-over Trial. *J Infect Dis*, 2015;212:1949-1956.
6. DEZA G, MARTIN-EZQUERRA G, CURTO-BARREDO L *et al.* Successful treatment of hypertrophic herpes simplex genitalis in HIV-infected patient with topical imiquimod. *J Dermatol*, 2015;42:1176-1178.
7. LEEYAPHAN C, SURAWAN TM, CHIRACHANAKUL P *et al.* Clinical characteristics of hypertrophic herpes simplex genitalis and treatment outcomes of imiquimod: a retrospective observational study. *Int J Infect Dis*, 2015;33:165-170.
8. REY D, PIROTH L, WENDLING MJ *et al.* Safety and immunogenicity of double-dose versus standard-dose hepatitis B revaccination in non-responding adults with HIV-1 (ANRS HB04 B-BOOST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2015;15:1283-1291.
9. HAFKIN B, KAPLAN N, MURPHY B. Efficacy and safety of AFN-1252, the first staphylococcus-specific antibacterial agent, in the treatment of ABSSSI, including patients with significant co-morbidities. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 28. pii: AAC.01741-15. [Epub ahead of print]
10. BACHOUMAS K, FIANCETTE M, LASCARROU JB *et al.* Fatal rhabdomyolysis following the co-prescription of fusidic acid and pravastatin. *Med Mal Infect*, 2015;45:417-419.
11. ARNEŽ M, RUŽIĆ-SABLJIĆ E. Azithromycin Is Equally Effective as Amoxicillin in Children with Solitary Erythema Migrans. *Pediatr Infect Dis J*, 2015;34:1045-1048.
12. FERRY T. Does the antitoxin activity of clindamycin decrease mortality in invasive streptococcal infections? *Med Mal Infect*, 2015;45:185-186.
13. VAN BAMBEKE F. Lipoglycopeptide Antibacterial Agents in Gram-Positive Infections: A Comparative Review. *Drugs*, 2015;75:2073-2095.
14. DUNNE MW, PUTTAGUNTA S, GIORDANO P *et al.* A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Clin Infect Dis*, 2015 Nov 26. pii: civ982. [Epub ahead of print]
15. COREY GR, GOOD S, JIANG H *et al.* Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis*, 2015;60:254-262.
16. JENSEN IS, LODISE TP, FAN W *et al.* Use of Oritavancin in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections Patients Receiving Intravenous Antibiotics: A US Hospital Budget Impact Analysis. *Clin Drug Investig*, 2016;36:157-168.
17. SANJU AJ, KOPULA SS, PALRAJ KK. Screening for Mupirocin Resistance in Staphylococcus. *J Clin Diagn Res*, 2015;9:DC09-10.
18. ANTONOV NK, GARZON MC, MOREL KD *et al.* High prevalence of mupirocin resistance in Staphylococcus aureus isolates from a pediatric population. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015;59:3350-3356. Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother*, 2015; 59:7158.
19. LANJOUW E, OUBURG S, DE VRIES HJ *et al.* 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS*, 2015 Nov 24. pii: 0956462415618837. [Epub ahead of print]
20. POGANY L, ROMANOWSKI B, ROBINSON J *et al.* Management of gonococcal infection among adults and youth: New key recommendations. *Can Fam Physician*, 2015;61:869-873.
21. MAURIN M, GYURANECZ M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis*, 2016;16:113-124.
22. SERARSLAN G, AKSAKAL M. Cutaneous leishmaniasis mimicking granulomatous cheilitis and treated successfully with oral fluconazole in a boy. *Ann Parasitol*, 2015;61:197-199.
23. ELEWSKI BE, ALY R, BALDWIN SL *et al.* Efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, a novel boron-based antifungal agent, for the treatment of toenail onychomycosis: Results from 2 randomized phase-III studies. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:62-69.
24. LIPNER SR, SCHER RK. Efinaconazole in the treatment of onychomycosis. *Infect Drug Resist*, 2015;8:163-172.
25. TAKAHATA S, KUBOTA N, TAKEI-MASUDA N *et al.* Mechanism of Action of ME1111, a Novel Antifungal Agent for Topical Treatment of Onychomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015;60:873-880.

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

Quoi de neuf dans les dermatoses allergiques ?



→ **O. BAYROU**
Service de Dermatologie
et d'Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Dermatite atopique

1. L'hypothèse hygiénique actualisée

La guerre contre les maladies infectieuses menée au cours du siècle dernier a globalement été une victoire de santé publique grâce aux campagnes d'hygiène ainsi qu'aux mesures thérapeutiques et préventives. Toutefois, cette victoire a probablement eu son revers : l'explosion des maladies allergiques en Occident [1].

Avoir grandi dans une ferme protège des allergies grâce à l'exposition précoce aux microbes des animaux domestiques. L'étude des Amish est à ce titre particulièrement démonstrative. Les Amish sont une communauté d'anabaptistes originaires de Suisse ayant émigré en Amérique du Nord au XVIII^e siècle. Ils ont un mode de vie traditionnel exempt de technologie moderne, équivalant au mode de vie d'une ferme européenne d'il y a 150 ans. Les Amish ont un risque bien moindre d'allergie si on les compare à leurs "cousins" suisses travaillant dans une ferme ou non. Ainsi, la prévalence de l'asthme chez les enfants était respectivement de 5,2 % vs 6,8 % vs 11,2 % ; celle de la rhinite allergique de 0,6 % vs 3,1 % vs 11,6 % ; celle de la dermatite atopique (DA) de 1,3 % vs 7,6 % vs 12,1 % ; celle de la sensibilisation aux aéroallergènes de 7,2 % vs 25,2 % vs 44,2 %.

L'hygiène peut intervenir de manières très différentes. L'hygiène personnelle (lavage des mains, douche) entraîne une réduction des endotoxines (marqueur bactérien) et de l'acide muramique (marqueur fongique). Le ménage domestique (lavage des surfaces et des salles de bains, aspiration des poussières, changement

des serviettes) entraîne une réduction des poussières de maison, mais pas des marqueurs microbiens. L'exposition aux endotoxines dans la petite enfance est associée à une moindre sensibilisation allergique quand les enfants atteignent l'âge scolaire. En revanche, l'exposition à l'acide muramique pendant la période scolaire, mais pas pendant la petite enfance, est associée à un risque moindre d'asthme et de DA chez les enfants d'âge scolaire.

Deux comportements peuvent exposer aux microbes oraux. Une étude suédoise a montré que la pratique de la vaisselle à la main (par opposition à la machine à laver, qui élimine davantage les microbes) était associée à un risque plus faible de DA et d'allergie globale. L'effet protecteur de la vaisselle à la main était encore plus grand chez les enfants mangeant des aliments fermentés et des produits achetés à la ferme. La même équipe a montré que 48 % des parents "lavaient" la tétine de leur bébé en la mettant préalablement dans leur bouche dans les 6 premiers mois de vie. Les enfants qui bénéficiaient de cette hygiène particulière développaient significativement moins de DA, d'asthme et de sensibilisation allergique à 18 mois. La transmission parent-enfant de microbes oraux aurait ainsi un effet protecteur contre l'atopie. Néanmoins, on ne sait pas encore si ces comportements d'échange microbien ont réellement un effet protecteur contre l'atopie ou s'ils sont seulement le marqueur comportemental d'autres facteurs protecteurs encore non élucidés.

Il y a moins d'atopie dans les familles nombreuses. Cette diminution est encore

plus marquée dans les pays riches. Le tube digestif des enfants les plus jeunes de fratries nombreuses contient surtout des *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia* et *Bacteroides*, mais moins de *Clostridia*. On trouve également plus de *Bacteroides* et moins de *Clostridia* dans le tube digestif des enfants nés par voie vaginale et non par césarienne. Cette modification du microbiome digestif à la naissance expliquerait également la plus grande fréquence des allergies chez les enfants nés par césarienne. Une étude sud-coréenne a, en effet, montré que la césarienne augmentait le risque de DA de 1,5 (IC 95 % [1,01-2,22]). L'association restait significative, même après ajustement, pour l'indice de masse corporelle, l'allaitement et les taux de vitamine D. En revanche, l'asthme n'était pas influencé par la césarienne [2].

2. Disparités ethniques

L'étude épidémiologique des populations nord-américaines montre une franche disparité entre les patients d'origine européenne, les Afro-Américains et les Hispaniques [3-5]. L'interprétation des données doit tenir compte du fait que les facteurs de risque environnementaux (climat, urbanisation, dureté de l'eau, infections précoces, régime, obésité...) peuvent varier selon les régions et

DERMATOSES ALLERGIQUES

selon les groupes socio-économiques, et influencer sur l'apparition d'une DA. Ainsi, une alimentation "occidentale" excessive, une obésité et un plus faible taux de couverture vaccinale précoce – qui sont des facteurs de risque de DA – se rencontrent plus souvent chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens. Sur le plan physiologique, la peau noire contient moins de céramides que la peau caucasienne ou asiatique. La perte insensible transépidermique en eau est plus importante chez les Noirs que chez les Blancs. Ces deux différences augmentent encore plus le risque de DA.

Les Afro-Américains/Noirs ont un risque plus important de présenter une DA par rapport aux Blancs (*odds ratio* [OR] 1,574). Au contraire, les Hispaniques ont un risque moindre par rapport aux Blancs (OR 0,767). Les Noirs et les Hispaniques développent des formes plus sévères que les Blancs. Néanmoins, en analyse multivariée, la sévérité n'était pas liée à l'ethnie, mais aux faibles revenus du foyer. Sur le plan génétique, les anomalies biologiques sont différentes. Les mutations de la filaggrine sont présentes chez 27,5 % des Blancs atteints de DA, mais chez seulement 5,8 % des Noirs. En revanche, il existe chez les Afro-Américains des mutations de la filaggrine 2 qui sont absentes chez les patients d'origine européenne.

La filaggrine 2 ressemble à la filaggrine. Son déficit entraîne une diminution de l'épaisseur des couches épineuses et granuleuses, une cornification prématurée, une diminution des NMF (*Natural moisturizing factor*) et une augmentation du pH. Sur le plan clinique, l'érythème est remplacé, chez les Noirs, par une hyperpigmentation ou des nappes violacées. Une série nigérienne montrait la présence de lésions lichénoïdes dans 54,1 % des cas et un *rash* micropapuleux périfolliculaire dans 70,3 % des cas. Enfin, les Afro-Américains ont un plus grand risque de présenter des maladies allergiques associées : asthme, rhinite

allergique, allergie alimentaire et positivité des tests IgE.

Des différences existent également entre les Asiatiques et les Européens. Les Asiatiques ont des plaques érythémateuses en relief, bien limitées. Les Blancs ont des lésions moins surélevées et plus mal limitées. L'histologie et le profil génomique de patients atteints de DA d'origine européenne et de patients Japonais et Coréens ont été comparés. Chez les Asiatiques, une histologie plus psoriasiforme a été trouvée, avec une hyperplasie épidermique plus importante, une élongation des crêtes épidermiques, une hypogranulose et une parakératose. En outre, on retrouvait plus fréquemment des taux élevés de cytokines Th17 et Th22 (comme au cours du psoriasis) chez les Asiatiques. Ces résultats pourraient laisser supposer que les cibles thérapeutiques de ces formes asiatiques (IL-17/IL-23) ne sont pas les mêmes que les formes européennes. Il reste à savoir si ces résultats observés chez les Japonais et les Coréens seront aussi observés chez les autres populations asiatiques (Asie du Sud-Est, Chine et ouest de l'Asie)

Facteurs aggravants et facteurs protecteurs

1. Allaitement maternel

Le rôle protecteur ou non de l'allaitement maternel dans la prévention de la DA est controversé. Alors que les premières études avaient trouvé un rôle plutôt protecteur, les dernières études ont mis en évidence un rôle plutôt aggravant en rapport avec la durée de l'allaitement. Certains ont interprété cette aggravation en incriminant un effet de rétrocausalité, les mamans prolongeant l'allaitement devant l'apparition de signes d'allergie chez leur enfant. Une équipe danoise avait montré un effet protecteur de l'allaitement exclusif sur l'asthme, mais une augmentation du risque de DA à 2 ans.

La même équipe a montré que les enfants ayant bénéficié d'un allaitement maternel exclusif n'étaient pas protégés pour la DA et les sensibilisations allergiques arrivés à l'âge de 7 ans. Un ajustement pour éliminer un effet de rétrocausalité a été réalisé en excluant de l'étude les enfants qui avaient présenté un asthme, une DA ou une sensibilisation allergique avant la fin de l'allaitement maternel. Cela n'a pas modifié les résultats. Pour les auteurs, ces résultats permettent de déculpabiliser les mères et de les rassurer en démontrant que l'apparition d'une DA ou d'une allergie n'est pas liée à l'absence d'allaitement [5].

La composition du lait maternel peut influencer sur l'apparition d'allergies. Les enfants de mère allergique qui recevaient du lait maternel plus riche en oméga-3 avaient un risque moindre de développer un asthme ou une DA. En revanche, les enfants de mère non allergique recevant du lait maternel plus riche en oméga-6 avaient un risque augmenté d'asthme et de DA [6].

2. Pollens d'herbacées

L'expérience clinique témoignait que des poussées d'eczéma pouvaient survenir après l'exposition aux aéroallergènes, notamment lors des périodes polliniques [7]. Cela a été démontré expérimentalement pour la première fois chez des patients souffrant de DA extrinsèques IgE dépendantes. Des patients atteints de DA avec une sensibilisation IgE aux pollens d'herbacées ont été soumis, en double aveugle, à une exposition pollinique pendant 2 jours. Celle-ci a entraîné une poussée d'eczéma sur les lésions exposées non couvertes par les vêtements. La réponse Th2 était induite par l'exposition aux pollens d'herbacées, car on observait une augmentation significative de CCL17, CCL22 et d'IL-4 avant et 5 à 6 jours après la provocation.

La voie de pénétration est cutanée, comme en témoignent la prédominance

sur les zones découvertes et le respect des zones couvertes par les vêtements. La voie respiratoire est moins probable, car les particules polliniques de grande taille se déposent préférentiellement au niveau des voies aériennes supérieures et ont ainsi moins de chances de gagner la peau après pénétration bronchique.

3. Pollution

Les polluants aériens internes tels que le formaldéhyde et les composés organiques volatiles sont émis par les immeubles de construction récente ou fraîchement décorés. Une étude sud-coréenne a montré que le score de prurit au cours de la DA était corrélé avec le niveau de ces polluants, notamment du toluène [8]. La diminution des polluants internes par la ventilation ou la *bake-out* (ventilation sous forte chaleur pour permettre l'évaporation rapide) permettait de réduire le score des DA. Le toluène fait partie des composés organiques volatiles. Il est libéré par les peintures et les revêtements. Le mécanisme d'action de ces polluants sur la DA est encore obscur. Il avait été montré précédemment que l'exposition à l'oxyde d'azote et au formaldéhyde aggravait la perte insensible en eau des enfants atopiques. Les applications cutanées de formaldéhyde entraînent la libération d'IL-4, d'IL-13 et d'interféron γ chez la souris.

Les phtalates sont utilisés dans de nombreux cosmétiques. Ils ne sont théoriquement plus présents dans les plastiques alimentaires, les jouets pour enfants et les articles de puériculture en France. Les phtalates aggravent la DA chez la souris. L'exposition prénatale aux phtalates favorise l'apparition d'une DA dans la petite enfance. Une équipe taïwanaise a montré que les enfants atopiques avaient des taux de métabolites urinaires plus importants que les témoins. Ce taux était encore plus important en cas de déficit en filaggrine [9]. Pour les auteurs, cela signifie que le déficit en filaggrine amplifierait l'absorption des phtalates,

lesquels en retour favoriseraient l'apparition d'une DA.

Une autre étude taïwanaise a tenté de déterminer si l'exposition à différents polluants atmosphériques pouvait favoriser une DA dans les premiers âges de la vie [10]. Cinq polluants ont été mesurés – NO₂, CO, O₃, SO₂ et les particules fines PM10 – pendant les trois trimestres de la grossesse et les trois premiers mois de vie. Le NO₂ et le CO sont des marqueurs de pollution automobile. Le SO₂ et les PM10 proviennent de la combustion du fuel. L'augmentation de la DA était significativement associée à l'exposition au CO pendant toute la grossesse (OR ajusté 1,37; IC 95 % [1,06-1,78]) et surtout pendant le premier trimestre, qui semble le plus important (OR ajusté 1,51; IC 95 % [1,16-1,97]).

Le mécanisme par lequel le CO pourrait favoriser une DA est inconnu. Le CO altère la barrière épidermique en produisant des radicaux libres oxygène et azote. Il pénètre facilement le placenta et provoque chez le fœtus une lipoperoxydation dans le cerveau et les poumons. Il pourrait provoquer une inflammation chronique susceptible d'altérer l'expression de la filaggrine et ainsi favoriser les DA de début précoce.

Infektion

1. Eczéma *coxsackium*

Le syndrome main-pied-bouche est une infection le plus souvent due au coxsackie A16 ou à l'entérovirus 71. Depuis quelques années, des épidémies importantes ont été rapportées avec le coxsackie A6. L'homme en est le seul réservoir. La transmission se fait par voie oro-fécale ou par les sécrétions respiratoires. L'incubation est de 3 à 6 jours. Les épidémies sont classiquement printanières et estivales. La maladie a pris une nouvelle actualité en raison de la description de quatre formes atypiques

probablement davantage liées à coxsackie A6 qu'à coxsackie A16.

>>> La première, présente surtout chez les enfants de moins de 1 an, se manifeste par des lésions typiques à évolution bulleuse, avec une distribution plus extensive touchant le tronc et les extrémités.

>>> La deuxième, présente chez 1/3 des patients, est une éruption ressemblant à un Gianotti-Crosti, avec une atteinte des joues, des faces d'extension des extrémités et des fesses, mais respectant le tronc. L'éruption est plus papulo-vésiculeuse et érosive qu'un Gianotti-Crosti classique.

>>> La troisième est une éruption acrale purpurique et pétéchiale retrouvée plutôt chez les enfants de plus de 5 ans.

>>> La quatrième forme est l'eczéma *coxsackium*. Elle se manifeste par une poussée d'eczéma atopique souvent généralisée, papulo-vésiculeuse ou papuleuse, prédominant sur les zones qui avaient été atteintes par la DA sur les membres et le visage. Elle ressemble à un eczéma *herpeticum*, mais l'éruption est plus généralisée, et les lésions individuelles sont plus discrètes et moins groupées en amas. La surinfection staphylococcique est fréquente. Dans la série londonienne de Lynch [11], le virus responsable était le coxsackie A6.

Les corticoïdes systémiques sont contre-indiqués, car ils favorisent le passage à des formes sévères. La recherche de virus herpès peut être nécessaire pour affirmer un eczéma *herpeticum* et mettre en route un traitement herpétique. Dans les formes sévères, l'entérovirus peut être isolé par RT-PCR (*Transcriptase reverse PCR*) dans les vésicules cutanées, les sécrétions oro-pharyngées et les selles. Les complications neurologiques sont liées à l'entérovirus 71. Elles surviennent surtout en Asie. Elles peuvent être graves: méningite aseptique très

DERMATOSES ALLERGIQUES

fréquente, paralysie aiguë flaccide (ressemblant à la poliomyélite) courante, encéphalite du tronc cérébral responsable de défaillance cardiopulmonaire [12, 13].

2. Eczéma herpeticum

Cette année encore, de nouvelles anomalies immunologiques favorisant l'eczéma herpeticum ont été mises en évidence. Des mutations du gène codant pour le récepteur de l'interféron γ IFNGR1 ont été associées à un risque accru d'eczéma herpeticum. Cela expliquerait la vulnérabilité aux infections virales disséminées en raison d'une mauvaise réponse immunitaire par l'interféron γ [14].

L'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO1) est une enzyme catabolisant le tryptophane. Les agents microbiens nécessitent des concentrations de tryptophane 40 supérieures à celles nécessaires pour les lymphocytes T. L'augmentation de l'activité d'IDO1 bloque, dans un premier temps, les microbes pathogènes puis, dans un second temps, la prolifération des lymphocytes T et la production d'interféron. Il a été montré une augmentation de la dégradation de tryptophane au cours de poussées d'eczéma herpeticum. Les cellules dendritiques des patients ayant des antécédents d'eczéma herpeticum ont une activité IDO1 augmentée après stimulation virale. Cela pourrait expliquer le manque de défense antivirale chez ces patients [15].

Formes cliniques

1. Pityriasis alba

Le pityriasis alba [16] est une dermatose fréquente du sujet jeune. Une récente et excellente mise au point a permis d'approfondir les connaissances sur cette maladie en apparence banale. Le pityriasis alba peut être considéré comme une forme mineure

de DA. Il survient plus fréquemment sur les phototypes foncés et sur les zones cutanées exposées au soleil. La dermatose est aggravée par les bains longs et fréquents, et par l'exfoliation mécanique et serait plus fréquente en cas de bas niveau socio-économique. Elle serait associée à une baisse du cuivre sérique.

Trois formes cliniques sont décrites :

>>> Le pityriasis alba classique est la forme la plus fréquente. Il atteint les enfants d'âge scolaire, et se manifeste par des zones de dépigmentation de 0,5 à 2 cm autour des lèvres et sur les joues avec une bordure squameuse. L'achromie est parfois précédée d'une phase érythémateuse. Deux formes sont isolées : l'une liée à l'atopie, l'autre à un bas niveau socio-économique.

>>> Le pityriasis alba extensif atteint les adolescents et les adultes jeunes, le plus souvent de sexe féminin. Il s'agit de lésions achromiques symétriques de plus de 2 cm du visage, du cou, du tronc, des épaules et des faces d'extension des membres.

>>> Le pityriasis alba pigmenté est la forme la plus rare. Il n'est pas décrit chez les Caucasiens. Il atteint les enfants et les adolescents, surtout de sexe féminin. Les lésions sont bleuâtres au centre et entourées d'un halo dépigmenté. D'un diamètre de 2,5 cm, elles siègent sur le front et les joues. Le pityriasis alba pigmenté est souvent associé à un pityriasis alba classique. Dans la publication princeps, une dermatophytie du cuir chevelu était présente dans 65 % des cas et l'évolution était favorable sous griséofulvine dans la moitié des cas.

Le traitement repose sur la suppression des facteurs aggravants : exposition solaire excessive, bains trop nombreux. Les émoullients sont prescrits en première intention. Les dermocorticoïdes n'ont qu'une efficacité limitée : de plus, les

localisations sur le visage et la nécessité d'un traitement long en limitent l'utilisation. Le tacrolimus topique est sûr et efficace dans les formes d'évolution longue sur le visage. Le pimécrolimus est également efficace mais indisponible en France. Le calcitriol serait aussi performant que le tacrolimus. Le laser excimer 308-nm a eu de bons résultats.

2. Eczéma unilatéral du mamelon

L'eczéma du mamelon est le plus souvent bilatéral au cours de la DA. Il fait partie des critères mineurs de DA selon Hanifin et Rajka. Une publication anglaise à partir de 5 patients montre qu'il peut parfois être unilatéral [17]. Le diagnostic est facile quand il s'intègre dans le cadre d'autres signes de DA, mais est beaucoup plus difficile quand il est isolé. Il faut éliminer un eczéma allergique de contact, une dermatite séborrhéique, un psoriasis, une dermatophytie et un érythème pigmenté fixe. Une maladie de Paget doit systématiquement être évoquée chez l'adulte, mais elle est exceptionnelle chez l'enfant.

Parmi les autres causes tumorales, on pensera à un adénome papillaire du mamelon, un acanthome à cellules claires ou un *nævus* épidermique. Pour les auteurs, un eczéma unilatéral du mamelon doit faire pratiquer un prélèvement bactériologique et mycologique. Une exploration par *patch test* ne sera proposée qu'en cas de non-réponse au traitement. Le plus souvent, la biopsie n'est pas nécessaire. Dans leur expérience, cette topographie unilatérale témoigne surtout de DA insuffisamment traitées.

3. DA du sujet âgé

Les DA du sujet âgé (plus de 60 ans) sont en augmentation. Trois modes évolutifs sont possibles : survenue tardive au troisième âge, récurrence d'une DA ayant commencé dans l'enfance, ou

encore récidive ou persistance d'une forme de l'adulte. Une série japonaise de 60 patients a permis d'en dresser quelques caractéristiques [18]. L'âge moyen était de 77 ans. Les hommes étaient plus souvent touchés (2/3 des cas). Les IgE étaient élevées dans 2/3 des cas, avec une sensibilisation contre les acariens dans 80 % des cas.

Cliniquement, les classiques lichénifications des plis, fréquentes dans les autres groupes d'âge, étaient peu fréquentes. Un signe de Hertoghe (perte de la partie externe des sourcils) était présent dans 30 % des cas. Des formes érythrodermiques, des eczéma numulaires et des prurigos avaient été relevés. Sur le plan évolutif, la DA persistait jusqu'à la fin de vie, mais il est intéressant de noter une étonnante baisse de l'incidence des cancers (2,6 % vs 31,9 %) et une absence de mortalité par cancer (0 % vs 44,4 %) dans les formes IgE dépendantes par rapport aux contrôles. L'âge moyen du décès était de 86 ans (81 ans pour les contrôles).

4. DA photo-aggravée

La majorité des DA sont soulagées par le soleil (s'il n'est pas trop chaud). Toutefois, une minorité est aggravée par le rayonnement UV. Ces DA sont parfois difficiles à différencier d'autres photodermatoses, notamment la dermatite actinique chronique et les photo-allergies de contact.

Une équipe germano-israélienne a précisé les principales caractéristiques de ces DA photo-aggravées, souvent sous-diagnostiquées, chez 17 patients [19]. Les DA photo-aggravées représentaient 1,4 % de l'ensemble des DA de leur centre (contre 3 % dans une étude précédente). On dénombrait 70,6 % de femmes et 29,4 % d'hommes. Le diagnostic était fait 31,5 mois après le début de la maladie. L'éruption prédominait sur les zones exposées à la lumière : visage, décolleté et mains. Il s'agissait de

papules ou de plaques érythémateuses squameuses bien limitées. Un élément clinique important était l'association de cette éruption photodistribuée avec des lésions d'eczéma sur les sites classiques de DA, sur les zones couvertes par les vêtements. La présence de ces dernières lésions permet d'éliminer une dermatite actinique chronique.

Toutefois, des formes de passages semblent exister entre les deux affections. L'histologie des lésions photo-provoquées montrait une spongiose épidermique et un infiltrat dermique lympho-histiocytaire. L'exploration photobiologique ne montrait pas de changement de la DEM (dose érythémale minimale). L'épreuve de photoprovocation était positive en 2 à 4 jours. Deux types de réaction étaient constatés : eczémateuse dans 87,5 % des cas et papuleuse pure chez les autres. La majorité (56 %) réagissait aux UVA1 seuls, les autres (44 %) réagissaient aux UVA1 et aux UVB. Pour la majorité des patients, le traitement reposait sur les dermocorticoïdes et une stricte protection solaire. En cas d'échec, il était proposé une photothérapie (PUVA, UVB à spectre étroit) à très petites doses, accompagnée d'un traitement immunosuppresseur par ciclosporine pour éviter les poussées.

Biomarqueurs de sévérité et DA

L'appréciation de la sévérité d'une DA au moyen des scores cliniques (SCORAD, EASI) prend du temps. Elle manque en outre de fiabilité et de reproductibilité, car elle est sujette aux variations intra et inter-observateur. De nombreux marqueurs biologiques ont été proposés pour faciliter cette tâche. Une publication récente en a fait une revue systématique et une méta-analyse [20]. Les IgE totales sont les marqueurs les plus étudiés, mais n'ont qu'une corrélation médiocre avec la sévérité de la maladie

(0,45 ; IC 95 % [0,32-0,57]) et ne peuvent plus être considérées comme un biomarqueur fiable de sévérité d'une DA.

TARC/CCL17 est une chimiokine clé impliquée dans la chimiotaxie des lymphocytes T cutanés exprimant CCR4. Le taux sérique de TARC a une forte corrélation avec la sévérité ($r = 0,60$; IC 95 % [0,48-0,70]) et peut actuellement être considéré comme l'un des meilleurs marqueurs de sévérité d'une DA.

CTACK/CCL27 est une chimiokine produite par les kératinocytes qui se fixe sur le récepteur CCR10 des *skin-homing T cells*. Ses taux sériques ont un fort coefficient de corrélation avec la sévérité ($r = 0,68$; IC 95 % [0,47-0,82]).

La sélectine E est une molécule d'adhésion de l'endothélium. Elle est impliquée dans la migration des cellules inflammatoires du sang vers les tissus. Ses taux sériques montrent un coefficient de corrélation moyen (0,44 ; IC 95 % [0,23-0,62]).

L'ECP, marqueur de dégranulation des éosinophiles, est un des premiers marqueurs à avoir été étudié dans la DA. Sa corrélation avec la sévérité est médiocre (0,43 ; IC 95 % [0,28-0,56]).

MDC/CCL22 est chimiotactique pour les lymphocytes T cutanés exprimant CCR4. Ses taux sériques ont une forte corrélation avec la sévérité (0,66 ; IC 95 % [0,52-0,77]).

Les LDH sont libérées lors des dommages tissulaires. Elles sont utilisées comme marqueurs dans les cancers, les maladies cardiaques et les hémolyses. Leur corrélation avec la sévérité est moyenne (0,5 ; IC 95 % [0,38-0,62]).

L'IL-18 fait partie de la famille de l'IL-1. Elle stimule la production d'interféron γ par les T. Elle stimule les Th1 pour produire de l'IL-13 et, en synergie

DERMATOSES ALLERGIQUES

avec l'IL-12, elle stimule la production d'IgE et de cytokines Th2. Elle a une bonne corrélation avec la sévérité (0,68 ; IC 95 % [0,15-0,91]).

Facteurs pronostiques

1. Facteurs prédictifs de persistance des DA infantiles

Une équipe taïwanaise a réalisé une étude de cohorte sur des enfants atteints de DA à partir de la naissance jusqu'à 6 ans. Parmi les DA présentes durant la première année de vie, 19,5 % étaient toujours présentes à la sixième année. Les facteurs de risque de persistance à 6 ans étaient :

- chez la mère : la sensibilisation aux acariens ;
- chez l'enfant : des IgE totales élevées, une sensibilisation contre le blanc d'œuf à 6 mois de vie et l'atteinte d'au moins deux territoires cutanés (divisés en tête, cou, tronc, membres).

Les facteurs non significatifs étaient :

- chez la mère : les IgE totales et la sensibilisation contre les cafards ou les crevettes, tous les facteurs paternels, les IgE du cordon, le mode d'accouchement, l'âge gestationnel, le sexe de l'enfant ;
- chez l'enfant : la sensibilisation à 6 mois contre les acariens, les cafards, l'arachide ou les crevettes, et l'allaitement maternel exclusif à 4 ou 6 mois [21].

2. IgE totales

Une équipe finlandaise a étudié la valeur pronostique des IgE totales chez 169 patients âgés de 14 à 78 ans. Les patients ayant des IgE totales supérieures à 10 000 UI/mL avaient une mauvaise réponse au traitement : seuls 14,3 % avaient une bonne réponse au traitement. Les patients ayant des IgE totales inférieures à 1 000 UI/mL avaient une bonne réponse au traitement dans

79,7 % des cas. Les IgE totales peuvent donc être considérées comme un moyen facile et fiable d'apprécier l'évolution à long terme d'une DA [22].

Traitement

1. Corticophobie des pharmaciens

La corticophobie, souvent constatée chez les patients et leurs parents, peut être encore amplifiée par les pharmaciens [23]. C'est ce qui ressort d'une étude réalisée à partir d'un questionnaire soumis à 500 pharmaciens français. La confiance moyenne dans les dermocorticoïdes (DC) pour le traitement de la DA était de 4,46/10. Le résultat était le même chez les pharmaciens urbains ou ruraux, chez les pharmaciens de plus de 40 ans ou ceux récemment diplômés. Les hommes étaient significativement plus confiants (4,90) que les femmes (3,65).

Concernant l'efficacité, 27,7 % pensaient que les DC devaient être réservés aux poussées sévères. Concernant la sécurité, 24,5 % des pharmaciens pensaient que les DC étaient plus dangereux que les corticoïdes oraux chez l'enfant de moins de 2 ans et 20,6 % chez l'enfant entre 2 et 18 ans. Ils étaient 61,5 % à les interdire chez les nouveau-nés. Ils considéraient à 79,5 % que les émoullients constituaient un meilleur traitement que les DC dans les poussées minimales à moyennes. De même, ils étaient 62,9 % à penser que les DC ne devaient pas être appliqués plus de 5 jours. Enfin, 52,8 % réduisaient occasionnellement ou souvent la durée prescrite du traitement ; 16,1 % l'allongeaient. Les auteurs concluent que le manque de confiance des pharmaciens vis-à-vis des dermocorticoïdes ne peut malheureusement que renforcer la corticophobie des parents. Pour faciliter l'adhésion au traitement, l'éducation thérapeutique doit donc aussi concerner ces professionnels de santé.

2. Application de lait humain frais

Les parents corticophobes sont prêts à tenter des traitements moins conventionnels. En Norvège, des infirmières ont remarqué que des parents étaient satisfaits de l'application de lait humain dans les yeux de leurs enfants pour traiter des conjonctivites ainsi que sur des lésions de DA [24]. Le lait humain contient des facteurs antimicrobiens et anti-inflammatoires qui pourraient théoriquement être utiles en application locale dans l'eczéma. Une équipe norvégienne a réalisé une étude randomisée en double aveugle pour apprécier sa réelle efficacité dans la DA. Aucune amélioration n'a été constatée avec le lait humain frais.

3. Eau de Javel

L'eau de Javel, ou hypochlorite de sodium, est utilisée depuis longtemps comme antiseptique et désinfectant. L'eau de Javel diluée est active contre les staphylocoques dorés, y compris les MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Les bains d'eau de Javel diluée ont un large spectre antibactérien et n'entraînent aucune résistance microbienne. Une étude antérieure avait montré que les bains d'eau de Javel diluée et la mupirocine intranasale amélioraient la sévérité de la DA sans engendrer de résistance au staphylocoque doré. Toutefois, l'étude était entachée de plusieurs défauts : utilisation d'antibiotiques oraux et non-précision des dermocorticoïdes utilisés.

Une équipe de Hong Kong a réalisé une étude en double aveugle contre placebo chez 40 patients atteints de DA moyenne à sévère [25]. Elle comparait les bains d'eau de Javel à 0,005 % à raison de 2 × semaine à un bain d'eau du robinet pendant 4 semaines. Les bains d'eau de Javel n'ont pas permis de réduire la colonisation de staphylocoques dorés ni d'améliorer la DA. En revanche, les bains

d'eau standard ont amélioré la symptomatologie et la qualité de vie.

4. Dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre la sous-unité du récepteur de l'IL-4 : IL-4R α . Il bloque la signalisation à la fois d'IL-4 et d'IL-13. Une précédente publication avait montré 70 % d'amélioration pour la plus grosse dose (300 mg/semaine) contre 20 % dans le groupe placebo, et une diminution des biomarqueurs (TARC, IgE totales).

Une nouvelle étude randomisée contre placebo a permis de préciser les doses efficaces [26]. Une amélioration du score EASI était constatée pour toutes les posologies vs placebo ($p < 0,0001$):

- 300 mg 1 \times semaine (- 74 %);
- 300 mg toutes les 2 semaines (- 68 %);
- 200 mg toutes les 2 semaines (- 65 %);
- 300 mg toutes les 4 semaines (- 64 %);
- 100 mg toutes les 4 semaines (- 45 %);
- placebo (- 18 %).

L'amélioration est donc dose-dépendante. Les infections herpétiques étaient plus fréquentes dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo (8 % vs 2 %). Elles étaient minimes à modérées. Elles étaient plus fréquentes avec les faibles doses de dupilumab.

5. Tofacitinib

Le tofacitinib est un inhibiteur oral des *janus kinase 1/3*. Il en résulte une diminution de STAT6, puis de l'IL-4 et enfin de l'immunité Th2. Il est utilisé sous le nom de Xeljanz[®] dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les effets secondaires rapportés au cours de la PR sont des lymphomes, des tumeurs solides et des infections opportunistes. Il a été utilisé chez 6 patients atteints de DA modérée à sévère ayant résisté aux traitements classiques. Il a permis une réduction du SCORAD de 66 % [27].

Bibliographie

1. LIU AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:860-865.
2. YU M, HAN K, KIM DO H *et al*. Atopic dermatitis is associated with Caesarean sections in Korean adolescents, but asthma is not. *Acta Paediatr*, 2015;104:1253-1258.
3. SILVERBERG JL. Racial and Ethnic Disparities in Atopic Dermatitis. *Curr Derm Rep*, 2015;4:44-48.
4. NODA S, SUÁREZ-FARIÑAS M, UNGAR B *et al*. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*, 2015; 136:1254-1264.
5. JELDING-DANNEMAND E, MALBY SCHOOS AM, BISGAARD H. Breast-feeding does not protect against allergic sensitization in early childhood and allergy-associated disease at age 7 years. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:1302-1308.
6. VAN ELTEN TM, VAN ROSSEM L, WIJGA AH *et al*. Breast milk fatty acid composition has a long-term effect on the risk of asthma, eczema, and sensitization. *Allergy*, 2015; 70:1468-1476.
7. WERFEL T, HERATIZADEH A, NIEBUHR M *et al*. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:96-103.
8. KIM EH, KIM S, LEE JH *et al*. Indoor air pollution aggravates symptoms of atopic dermatitis in children. *PLoS One*, 2015; 10:e0119501.
9. WANG IJ, KARMAUS WJ. The effect of phthalate exposure and filaggrin gene variants on atopic dermatitis. *Environ Res*, 2015; 136:213-218.
10. HUANG CC, WEN HJ, CHEN PC *et al*. Prenatal air pollutant exposure and occurrence of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2015;173: 981-988.
11. LYNCH MD, SEARS A, COOKSON H *et al*. Disseminated coxsackievirus A6 affecting children with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*, 2015;40:525-528.
12. NASSEF C, ZIEMER C, MORRELL DS. Hand-foot-and-mouth disease: a new look at a classic viral rash. *Curr Opin Pediatr*, 2015;27:486-491.
13. VENTAROLA D, BORDONE L, SILVERBERG N. Update on hand-foot-and-mouth disease. *Clin Dermatol*, 2015;33:340-346.
14. GAO L, BIN L, RAFAELS NM *et al*. Targeted deep sequencing identifies rare loss-of-function variants in IFNGR1 for risk of atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:1591-1600.
15. STAUDACHER A, HINZ T, NOVAK N *et al*. Exaggerated IDO1 expression and activity in Langerhans cells from patients with atopic dermatitis upon viral stimulation: a potential predictive biomarker for high risk of Eczema herpeticum. *Allergy*, 2015;70:1432-1439.
16. MIAZEK N, MICHALEK I, PAWLOWSKA-KISIEL M *et al*. Pityriasis Alba-Common Disease, Enigmatic Entity: Up-to-Date Review of the Literature. *Pediatr Dermatol*, 2015; 32:786-791.
17. JENKINS D, COOPER SM, MC PHERSON T. Unilateral Nipple Eczema in Children: Report of Five Cases and Literature Review. *Pediatr Dermatol*, 2015;32:718-722.
18. TANEI R. Clinical Characteristics, Treatments, and Prognosis of Atopic Eczema in the Elderly. *J Clin Med*, 2015;4:979-997.
19. ELLENBOGEN E, WESSELMANN U, HOFMANN SC *et al*. Photosensitive atopic dermatitis - a neglected subset: Clinical, laboratory, histological and photobiological workup. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:270-275.
20. THIJS J, KRASTEVA T, WEIDINGER S *et al*. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015;15:453-460.
21. GUO MM, TSENG WN, OU CY *et al*. Predictive factors of persistent infantile atopic dermatitis up to 6 years old in Taiwan: a prospective birth cohort study. *Allergy*, 2015;70:1477-1484.
22. KIISKI V, KARLSSON O, REMITZ A *et al*. High serum total IgE predicts poor long-term outcome in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 2015;95:943-947.
23. RAFFIN D, GRAUDEAU B, SAMIMI M *et al*. Corticosteroid Phobia Among Pharmacists Regarding Atopic Dermatitis in Children: A National French Survey. *Acta Derm Venereol*, 2016;96:177-180.
24. BERENTS TL, RONNEVIG J, SOYLAND E *et al*. Topical treatment with fresh human milk versus emollient on atopic eczema spots in young children: a small, randomized, split body, controlled, blinded pilot study. *BMC Dermatol*, 2015;15:7.
25. HON KL, TSANG YC, LEE VW *et al*. Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce Staphylococcus aureus colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: A randomized, placebo-controlled cross-over trial. *J Dermatolog Treat*, 2016;27:156-162.
26. THAGI D, SIMPSON EL, BECK LA *et al*. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*, 2016;387:40-52.
27. LEVY LL, URBAN J, KING BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:395-399.

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 onco-dermatologie ?

Depuis 5 ans, un grand enthousiasme est né au sein de la communauté onco-dermatologique, proportionnel au nombre de publications parues sur le mélanome, et renforcé par la place croissante occupée par l'immunothérapie dans les congrès majeurs d'oncologie. Ainsi, 7 agents ont obtenu une AMM dans le mélanome métastatique depuis 2011.

Après le temps de l'enthousiasme, voici venu celui des inquiétudes. Inquiétudes légitimes quant au financement de ces nouvelles molécules, toujours plus nombreuses et offrant autant de possibilités de combinaison. Au moment où ce texte est rédigé, un projet de décret prévoit le non-remboursement aux établissements de santé des molécules onéreuses disposant d'une AMM mais ayant une ASMR de niveau V (voire IV?), lorsque le comparateur est inclus dans le GHS (groupe homogène de séjour). Ce projet aura pour conséquence concrète que des patients se verront refuser des traitements bénéficiant pourtant d'une AMM dans leur indication pour des motifs comptables. Une fois encore, le médecin sera laissé seul en première ligne pour expliquer au patient cette situation d'une indécente hypocrisie : une AMM, oui, mais un remboursement, non !

Mélanome

1. Épidémiologie

● **Actualisation des données de survie EUROCORE-5 : toujours une grande disparité Est/Ouest**

L'incidence du mélanome continue d'augmenter et occupe le 7^e rang des can-

cers les plus fréquents en Europe. La base de données EUROCORE, comptant plus de 240 000 mélanomes diagnostiqués entre 2000 et 2007, permet d'estimer la survie relative à 5 ans autour de 83 %, avec une variation importante entre le nord (88 %) et l'est (74 %) de l'Europe. La zone où était observée la plus grande variabilité était l'Europe de l'Est même si, depuis 1999, ces survies n'ont cessé d'augmenter, plus particulièrement dans cette partie de l'Europe. Ces différences mettent en avant le besoin d'améliorer le dépistage, ainsi que l'accès aux nouveaux traitements, notamment dans les pays de l'est de l'Europe [1].

Le rapport sur la survie des personnes atteintes de cancer en France, diffusé en février 2016 sur le site de l'INCa, montre une amélioration de la survie nette standardisée à 5 ans entre les deux périodes étudiées, 1989-1993 et 2005-2010 : 83 % contre 92 %, mais tous stades confondus. Ne perdons pas de vue que l'amélioration du dépistage, mais aussi l'augmentation de la part des formes histologiques de bon pronostic, contribuent à cette évolution favorable. On parle notamment de biais d'avance au diagnostic lorsque l'on augmente artificiellement la durée d'observation de la maladie par l'anticipation du diagnostic.

● **À l'heure de la médecine personnalisée, on reparle du nombre de *nævi*...**

Malgré le développement de techniques et de tests de plus en plus perfectionnés, le nombre de *nævi* (NN) reste un facteur de risque robuste de mélanome. Une étude anglaise sur une cohorte de plus de 3 600 femmes saines (âge médian 47 ans) a montré que les sites permettant le



→ **S. MONESTIER,
C. GAUDY-MARQUESTE**
Service de
Dermato-vénéréologie,
Hôpital de la Timone,
MARSEILLE.

mieux d'estimer la valeur du nombre de *nævi* corporel total étaient les bras et les jambes [2]. Testé ensuite sur une population contrôle mixte de 415 sujets sains, le nombre de *nævi* sur le bras restait le site le mieux corrélé au nombre total de *nævi*. Par exemple, une femme ayant plus de 11 *nævi* sur le bras droit était 9 fois plus susceptible d'avoir plus de 100 *nævi* au total. Cette méthode de mesure simple et rapide peut donc facilement être intégrée dans les études épidémiologiques.

● **Un nombre élevé de *nævi* serait-il associé à un meilleur pronostic dans le mélanome ?**

Chez plus de 2 000 patients atteints de mélanome suivis dans 2 centres (un anglais et un espagnol), on notait que :
– l'âge était inversement corrélé au nombre de *nævi* élevé (défini comme > 50);
– le Breslow était inversement corrélé au nombre élevé de *nævi*, ajusté sur l'âge ;
– le tronc était le site le plus corrélé avec un nombre élevé de *nævi*.

En analyse multivariée, indépendamment de l'âge, du sexe, du site, du Breslow et du statut du GS (ganglion sentinelle), les patients avec un nombre important de *nævi* avaient une réduc-

tion du risque de mortalité spécifique de 57 % par rapport à ceux ayant un nombre < 50 (HR 0,43 ; IC 95 % [0,21-0,89]), et ce y compris dans le groupe dont le GS était positif (HR = 0,22 ; IC 95 % [0,08-0,60]). En revanche, le NN n'était pas prédictif du statut du GS. Alors que le NN est un facteur de risque bien connu de mélanome, cette étude suggère qu'il serait un marqueur pronostique favorable en cas de mélanome. Les auteurs suggèrent un comportement biologique différent des mélanomes chez les sujets ayant de nombreux *nævi* (hypothèse d'une différence de longueur des télomères ?) [3].

● **Mélanome et Parkinson : mais quel est ce lien qui les unit ?**

Alors que l'incidence de la plupart des cancers est plus faible chez les patients atteints de maladie de Parkinson (MP), l'incidence du mélanome est, elle, plus élevée : est-ce lié au traitement (lien entre la synthèse de mélanine et dopamine) ? Existe-t-il un terrain génétique commun ? Quelle est l'influence des facteurs environnementaux ? Les études épidémiologiques sont parfois contradictoires et ne permettent pas de répondre à ces questions [4]. La solution serait peut-être dans le gène *PARK2*, fréquemment muté dans la MP, et dont les altérations ont été analysées chez 512 patients atteints de mélanome (s'agissant pour la plupart de mélanomes familiaux ou multiples) et 562 contrôles appariés. Des mutations de *PARK2* étaient statistiquement plus fréquentes chez les patients atteints de mélanome que chez les sujets contrôles (*odds ratio* [OR] 3,95 ; IC 95 % [1,34-1,75]) [5]. L'implication de ces mutations dans la physiopathologie du mélanome reste encore à élucider.

2. Traitement adjuvant

● **Ipilimumab 10 mg/kg approuvé (aux États-Unis)**

L'arrivée de traitements innovants dans le mélanome métastatique a permis

d'élargir le champ de la recherche clinique en situation adjuvante, jusqu'à présent essentiellement cantonnée à l'interféron sous toutes ses formes. La première thérapie innovante testée en adjuvant a logiquement été l'ipilimumab (IPI) et les résultats présentés à l'ASCO (congrès de l'*American Society of Clinical Oncology*) en 2014 ont enfin été publiés en 2015, soit 1 an après [6]. Cette vaste étude multicentrique a porté sur 951 patients de stade III opérés, randomisés en double aveugle en 2 bras (ratio 1:1) : ipilimumab 10 mg/kg *versus* placebo (4 perfusions toutes les 3 semaines, puis une perfusion trimestrielle pendant 3 ans). Les ganglions sentinelles (GS) inframillimétriques et les métastases en transit étaient exclus. 58 % des patients inclus avaient une atteinte macroscopique. Avec un suivi médian de 2,7 ans, une différence significative en termes de survie sans récurrence était observée en faveur du bras ipilimumab : survie médiane de 26 mois contre 17 mois pour le placebo (HR 0,75 ; IC 95 % [0,64-0,90]). La survie sans récurrence à 3 ans était de 46,5 % pour le bras IPI contre 34,8 % pour le bras placebo.

54 % des patients sous IPI ont eu des effets indésirables (EI) de grade 3 ou 4, avec un profil de tolérance attendu – gastro-intestinal (16 %), hépatique (11 %), cutané (4 %) – mais avec néanmoins une plus grande fréquence des désordres endocriniens, pour la plupart toujours sous hormonothérapie substitutive au moment de l'analyse. 52 % des patients sous IPI ont dû arrêter leur traitement à cause d'un EI (contre 4 % dans le bras placebo) et près de 40 % dans les 3 premiers mois. 5 décès ont été observés dans le bras IPI : 3 colites (dont 2 perforations), une myocardite et un syndrome de Guillain-Barré fatal.

L'efficacité était notée dans les différents sous-groupes (atteinte microscopique ou macroscopique), avec une différence plus nette en cas d'atteinte microscopique, et semble-t-il, une plus grande

efficacité en cas d'ulcération. Rappelons que le pronostic du mélanome est très différent suivant le stade (survie spécifique à 5 ans de 78 % pour les stades IIIA contre 40 % pour les stades IIIC) et que les résultats ne sont pas assez matures pour apprécier le bénéfice en termes de survie. Malgré une toxicité non négligeable, ce traitement est désormais disponible en adjuvant aux États-Unis depuis fin octobre 2015, mais pas en Europe, et à une dose supérieure à la dose approuvée en situation métastatique (10 mg/kg au lieu de 3 mg/kg).

D'autres molécules sont à l'essai en situation adjuvante : thérapies ciblées (COMBI-AD, BRIM 8) ou anti-PD1.

Mélanome métastatique

1. Peut-on encore parler de chimiothérapie dans le mélanome ?

À mesure que le temps passe, les essais thérapeutiques prenant la dacarbazine comme comparateur tendent à disparaître. Néanmoins, les mélanomes sans mutation accessible à une thérapie ciblée et progressant sous anti-PD1 sont malheureusement encore trop fréquents. Une étude randomisée de phase III portant sur 529 patients atteints de mélanome métastatique naïfs de traitement a comparé la dacarbazine au nab-paclitaxel, chimiothérapie de type taxane ayant l'AMM dans le cancer du sein et du pancréas [3]. Cette étude conclut à la supériorité du nab-paclitaxel sur la dacarbazine en termes de SSP, ou survie sans progression (4,8 mois *versus* 2,5 ; HR 0,79), et de taux de contrôle de la maladie (39 % *versus* 27 %) – mais sans différence significative pour la survie globale et le taux de réponse objective – et ce au prix d'une surtoxicité de grade 3 ou 4 neurologique (25 %) et hématologique (20 %). Avec ce profil d'efficacité et de tolérance, le nab-paclitaxel n'est pas en passe de remplacer le "standard" de la chimiothérapie dans le mélanome.

ONCO-DERMATOLOGIE

2. Thérapies ciblées

Alors que certains se demandent si le “raz-de-marée” de l’immunothérapie ne va pas rendre obsolètes les stratégies personnalisées basées sur la biologie moléculaire, l’année 2015 nous montre que les thérapies ciblées ont encore leur mot à dire dans la prise en charge du mélanome métastatique.

● **La combinaison BRAFi + MEKi est-elle devenue incontournable ? Oui !**

En 2014, trois études de phase III avaient démontré la supériorité de l’association BRAFi + MEKi *versus* BRAFi chez les mélanomes naïfs avec mutation *BRAF*, en termes de survie sans progression, de taux de réponse (majoration de plus de 10 %) et de maintien de la réponse (doublement de la médiane de durée de réponse), mais le suivi médian était réduit. En 2015, les données de survie globale à 2 ans ont été présentées pour les deux études COMBI-d et COMBI-v, et donnent des résultats très consistants pour cette association approuvée depuis janvier 2014 aux États-Unis (**tableau I**).

L’étude COMBI-d (dabrafénib + placebo *versus* dabrafénib + tramétinib) est la phase III avec le suivi médian le plus long, soit 26 mois [7]. Dans l’analyse finale publiée dans *The Lancet*, la médiane de survie globale était de 25 mois pour la combinaison contre 18,7 mois pour le dabrafénib seul (HR 0,71 ; IC 95 % [0,55-0,92]), soit une diminution de 29 % du risque de décès. La supériorité de la combinaison était observée, quels que soient les sous-groupes, y compris celui avec LDH élevés. Pour la combinaison, la survie globale à 1 an et 2 ans était respectivement de 74 % et 51 % contre 68 % et 42 % pour le dabrafénib seul. La survie sans progression était de 11 mois pour la combinaison contre 8,8 mois pour le dabrafénib (HR 0,67 ; IC 95 % [0,53-0,84]). Un plus long suivi n’a pas permis de déceler de nouveauté en matière de tolérance. La fièvre restait l’EI lié à la combinaison le plus fréquent (52 %) et l’hyperkératose plantaire pour le dabrafénib en monothérapie.

L’étude COMBI-v (vémurafénib *versus* dabrafénib + tramétinib), publiée en janvier 2015 [8], avec un suivi médian de 11 mois, montrait des taux de survie

à 1 an de 72 % pour la combinaison et de 65 % pour la monothérapie vémurafénib (HR 0,69 ; IC 95 % [0,53-0,89]). Le taux de survie estimé à 2 ans, présenté au congrès de l’ESMO/ECCO 2015 (*European Society for Medical Oncology/European CanCer Organisation*) sur un suivi médian de 19 mois était de 51 % pour la combinaison et de 38 % pour le vémurafénib (HR 0,66 ; IC 95 % [0,53-0,81]). La SSP était de 12,6 mois pour la combinaison contre 7,3 mois pour le vémurafénib (HR 0,61 ; IC 95 % [0,51-0,73]).

On pouvait “résumer” l’action des BRAFi en monothérapie comme celle de molécules agissant vite et fort, mais avec un risque élevé d’échappement. Ces données de survie à 2 ans d’association de thérapies ciblées rassurent sur la “longévité” de ces traitements, avec une différence de survie *versus* monothérapie plus marquée dans le temps. Malgré ces résultats confirmant la supériorité de la combinaison BRAFi + MEKi sur la monothérapie BRAFi, l’alternative représentée par les immunothérapies, de plus en plus efficaces (y compris pour les mélanomes avec mutation *BRAF*), relance la question de

	Réponse Objective	SSP médiane (mois)	HR SSP * p < 0,05	Survie Globale	HR SG	Survie globale à 2 ans	Carcinomes ou KA
Flaherty et al. (Phase II)							
Dabrafénib + tramétinib	76 %	9,4		79 % à 1 an	1		7 %
Dabrafénib seul	54 %	5,8	0,39	70 % à 1 an	0,67		19 %
Long et al. (Phase III) – COMBI-d							
Dabrafénib + tramétinib	69 %	11		74 % à 1 an	1	51 %	3 %
Dabrafénib + placebo	51 %	8,8	0,67	68 % à 1 an	0,71	42 %	9 %
Robert et al. (Phase III) – COMBI-v							
Dabrafénib + tramétinib	64 %	11,4		72 % à 1 an	1	51 %	1 %
Vémurafénib seul	51 %	7,3	0,56	65 % à 1 an	0,69	38 %	18 %
Larkin et al. (Phase III) – coBRIM							
Vémurafénib + cobimétinib	68 %	9,9		81 % à 9 mois	1		4 %
Vémurafénib + placebo	45 %	6,2	0,51	73 % à 9 mois	0,65		20 %

SSP : survie sans progression ; HR : *hazard ratio* ; SG : survie globale ; KA : kératoacanthome.

TABEAU I : Sélection de résultats des études randomisées de combinaisons de thérapies ciblées BRAFi + MEKi *versus* BRAFi seul (d’après KSM Smalley, comment in: *Lancet*, 2015;386:410-412)

savoir quel agent utiliser en 1^{re} ligne, même si la réglementation française nous contraint pour l'instant d'utiliser les thérapies ciblées en 1^{re} ligne avant un anti-PD1. Quelle que soit la pertinence médicale de ces stratégies, il ne faut pas douter que les contraintes financières de ces nouveaux traitements (de l'ordre de 12 000 à 13 000 € par mois de combinaison BRAFi + MEKi) interviendront dans leur positionnement.

● **Combinaisons de thérapies ciblées : addition de traitements, mais néanmoins meilleure qualité de vie**

Avec l'arrivée de traitements efficaces ayant un impact sur la survie globale mais rarement curatifs, on observe une augmentation de la durée des traitements dans le mélanome métastatique. Dans ce contexte de "chronicisation" de la maladie, le retentissement des traitements sur la qualité de vie (QDV) est un paramètre important, d'autant plus qu'il existe des molécules concurrentes, d'efficacité très comparable, mais avec des profils de tolérance différents. Les médecins sont généralement de mauvais juges de la QDV de leurs patients. Les deux études randomisées COMBI-d et COMBI-v ont, bien sûr, fait l'objet d'évaluations de qualité de vie.

Dans l'étude COMBI-d (dabrafénib *versus* combinaison, en double aveugle), on observait au cours du traitement, *via* le questionnaire QLQ-C30 (auto-questionnaire spécifique au cancer en général, de 30 items, à plusieurs dimensions), une différence significative en faveur de la combinaison pour l'impact général sur la santé et sur les symptômes douloureux, mais une tendance en faveur du dabrafénib seul pour les scores de symptômes (nausées, diarrhée, dyspnée, constipation) [9].

Dans l'étude COMBI-d (vémurafénib *versus* combinaison en ouvert), en plus du QLQ-C30, un questionnaire générique – l'EuroQoL-5D – et le questionnaire spé-

cifique au mélanome – FACT-M – étaient comparés avec, là encore, une différence en faveur de la combinaison pour la plupart des items, quel que soit le moment choisi au cours de l'étude, y compris à la progression [10].

Lorsqu'on additionne les traitements, on pourrait s'attendre à multiplier les EI, donc à une dégradation de la QDV. Ces études de QDV montrent que cela n'est pas le cas lorsqu'on associe un BRAFi à un MEKi. En plus de l'authentique diminution de certains EI bien décrite sous combinaison (hyperkératose plantaire, papillomes, carcinomes épidermoïdes), les différences observées sont sans doute fortement en lien avec les différences d'efficacité et de survie précédemment évoquées.

● **Fièvre sous combinaison dabrafénib + tramétinib : peut-on la prévoir? Non!**

Alors que la fréquence de certains EI diminue lorsqu'on ajoute le MEKi au BRAFi, l'association augmente notablement la fréquence de la fièvre : 52 % pour la combinaison contre 25 % sous dabrafénib dans COMBI-d. C'est d'ailleurs l'EI le plus fréquent pour cette combinaison, motif fréquent de réduction de dose ou d'arrêt de traitement. Une analyse des 201 patients traités par dabrafénib + tramétinib dans les essais cliniques de phase I et II ne permet pas de retrouver de marqueurs de risque de fièvre parmi les caractéristiques cliniques ou biologiques initiales des patients [11]. Il n'y avait pas non plus d'association entre la fièvre et le taux de réponse RECIST, ni avec la survie sans progression.

Parmi les 59 % de patients avec fièvre, 49 % n'ont eu qu'un épisode et 21 % ont eu au moins 4 épisodes, avec un temps médian de survenue du 1^{er} épisode de 19 jours. Dans 1/4 des cas, les symptômes fébriles (tremblements, frissons) peuvent ne pas être associés à une élévation de la température corporelle. Il n'y a pas d'autre signe clinique évocateur

d'infection. Le mécanisme d'action n'est pas élucidé : rôle de potentialisation par le MEKi de l'effet pyrogène du dabrafénib ? Le caractère souvent discontinu de la fièvre ne plaide pas en faveur d'une relation directe à l'exposition pharmacologique à la molécule qui, elle, reste stable dans le temps. Généralement, les symptômes cessent lorsque l'on interrompt le dabrafénib, ou avec du paracétamol ou des AINS, parfois avec de faibles doses de corticoïdes. Une réduction de dose peut aussi être discutée.

3. Immunothérapies

Pionnier dans l'immunothérapie "efficace", avec le premier anti-CTLA-4 approuvé en 2011 et le premier anti-PD1 en 2014, le mélanome ouvre la voie à beaucoup d'autres tumeurs, y compris des tumeurs "orphelines". Alors que le champ des agents immuno-oncologiques (IO) s'élargit à grande vitesse, de réels progrès dans le mélanome ont encore été présentés cette année et rendent une fois de plus toute tentative de *guidelines* rapidement obsolète (**tableau II**).

● **Les anti-PD1 sont-ils plus efficaces que la chimiothérapie (CT) chez les patients en échec de l'ipilimumab? Oui!**

Deux études de *design* comparable ont permis de répondre à cette question dans des populations de patients assez similaires, l'une testant le nivolumab 3 mg/kg *versus* CT (dacarbazine ou carboplatine-paclitaxel), l'autre testant le pembrolizumab (soit 2 mg/kg, soit 10 mg/kg toutes les 3 semaines) *versus* CT (dacarbazine ou paclitaxel, ou carboplatine-paclitaxel, ou témozolomide). Les patients devaient être en échec après IPI et après BRAFi (si mutation *BRAF*), avoir un bon état général (ECOG *Performance Status* 0 ou 1) et pas de métastases cérébrales évolutives.

Dans l'étude CheckMate-037 [12], comparant nivolumab *versus* CT (plus de 400 patients randomisés), on observe un taux de réponse objective de 31,7 %

ONCO-DERMATOLOGIE

	CheckMate-037	KEYNOTE-002	CheckMate-069	CheckMate-067
Design	Nivolumab 3 mg/kg vs chimio	Pembrolizumab 2 mg/kg vs pembrolizumab 10 mg/kg vs chimio	Nivolumab 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg vs IPI 3 mg/kg	Nivolumab 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg / nivolumab 3 mg/kg + placebo / IPI 3 mg/kg + placebo
Type de chimio	Dacarbazine ou carbo-taxol	Dacarbazine ou carbo-taxol ou taxol ou témozolomide		
Phase	III Ouvert	II Ouvert (sauf dose pembrolizumab)	II Double aveugle	III Double aveugle
Nombre de patients	405	540	142	940
Médiane de suivi	8,4 mois	10 mois	7,9 mois	12 mois
Caractéristiques de la population				
LDH élevées	35-51 %	38-40 %	25 %	36 %
Stade M1c	75 %	82 %	45 %	58 %
Mutation BRAF	22 %	22-24 %	23 %	31 %
ECOG PS 0	60-63 %	55 %	80 %	73 %
Au moins 2 traitements antérieurs	51 %	36-44 %	0	0
% PDL-1 positif	50 %	? %	30 %	23 %
Résultats des tests d'efficacité				
	Nivo 3 mg/kg	Pembro 2 mg/kg	Pembro 10 mg/kg	Chimio
Réponse objective (RECIST 1.1)	31,70 %	10,60 %	21 %	4 %
Réponse complète	3,30 %	0,00 %	2 %	0 %
Médiane de SSP	4,7 mois	4,2 mois	3,7 mois	2,6 mois
Résultats des tests de toxicité				
El de grade 3 ou 4 liés au traitement	9 %	31 %	11 %	14 %
Référence article	12	13	15	16
BRAF wt: <i>wild-type</i> ; SSP : survie sans progression; EI : effets indésirables.				

TABLEAU II : Résumé des principaux essais d'immunothérapie publiés en 2015.

pour les 120 premiers patients analysés sous nivolumab, contre 10,6 % pour les patients traités par CT (RECIST 1.1), mais sans différence significative en termes de survie sans progression (4,7 et 4,2 mois). Cela pourrait être lié à des données non matures, à un groupe nivolumab de moins bon pronostic (plus d'antécédents de métastases cérébrales et de LDH élevées), voire à des phénomènes de pseudo-progression.

Dans l'étude KEYNOTE-002 [13], comparant pembrolizumab, 540 patients ont été randomisés. Le taux de réponse était de 21 % pour le pembrolizumab 2 mg/kg *versus* 25 % pour le 10 mg/kg et 4 % pour la CT. Une différence de survie sans progression a été observée pour les 2 dosages de pembrolizumab (HR 0,57 et 0,50) comparés à la CT (évaluations RECIST, y compris indépendantes). Un *cross-over* était permis en cas d'inefficacité et s'est effectué chez 48 % des patients traités par chimiothérapie.

La fréquence des effets indésirables (EI) liés au traitement était plus faible pour les anti-PD1 (9 % sous nivolumab, 11 % pour le pembrolizumab 2 mg, 14 % pour le pembrolizumab 10 mg) comparée aux chimiothérapies (26 à 31 %). On n'observait pas de recrudescence des EI auto-immuns chez ces patients préalablement exposés à l'ipilimumab.

Ces deux études publiées dans le *Lancet Oncology* confirment l'intérêt d'un traitement par anti-PD1 chez des patients prétraités, de mauvais pronostic, qui n'avaient jusque-là d'autre alternative que la chimiothérapie, globalement plus toxique et nettement moins efficace. Elles ont permis d'obtenir, dès l'été 2014, une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) pour les anti-PD1, réservée initialement aux patients en échec de l'ipilimumab, puis en 1^{re} ligne dès juin 2015 pour les patients non porteurs de mutation *BRAF*. À noter que le nivolumab (OPDIVO®) a obtenu en janvier 2016 une ASMR III (modérée).

● Les anti-PD1 sont-ils plus efficaces que l'ipilimumab ? Oui !

C'est ce qui vient d'être démontré dans 2 vastes études de phase III. La première, en ouvert, a comparé le pembrolizumab 10 mg/kg (2 bras : soit toutes les 2 semaines, soit toutes les 3 semaines) à l'ipilimumab (4 cures, sans entretien) chez plus de 800 patients en 1^{re} ou en 2^e ligne de traitement [14]. Avec une médiane de suivi de 7,9 mois, les résultats étaient globalement similaires pour les 2 fréquences d'administration de pembrolizumab, avec une supériorité sur l'IPI en termes de survie sans récurrence, de taux de survie à 1 an (74 % et 68 % pour le pembrolizumab *versus* 58,2 % pour l'IPI, soit des *hazard ratios* de 0,63 et 0,69 *versus* IPI), ainsi que de taux de réponse (33 % pour le pembrolizumab *versus* 11,9 % pour l'IPI). La part des patients PDL-1 négatifs était faible (20 %), ce qui ne permet pas de conclure sur l'intérêt de ce marqueur.

Comme attendu, la fréquence des EI de grade 3 ou 4 était bien moindre avec le pembrolizumab (10 à 13 %) qu'avec l'IPI (19,9 %). Les EI les plus fréquents sous pembrolizumab étaient l'asthénie (20 %), la diarrhée (14 à 17 %), la *rash* (14 %) et le prurit (14 %). L'EI auto-immun le plus fréquent sous pembrolizumab était la dysthyroïdie, mais les EI auto-immuns de grade 3 ou 4 les plus fréquents étaient la colite et l'hépatite.

La deuxième étude, qui répond également à cette question, est l'étude CheckMate-067 développée dans le paragraphe suivant.

● La combinaison nivolumab + ipilimumab est-elle supérieure à l'ipilimumab ? Oui !

Associer un anti-CTLA-4 et un anti-PD1, deux agents immuno-oncologiques de mécanismes différents et possiblement complémentaires, avait fait l'objet d'une étude de phase I qui avait fait sensation

à l'ASCO en 2013. 2015 sera l'année de la consécration de la combinaison d'immunothérapie, avec deux études importantes. La première, CheckMate-069 [15], une étude de phase II, a randomisé 142 patients atteints de mélanome métastatique naïfs de traitement (*BRAF* mutés ou non) en 2 bras (ratio 2:1) :

- combinaison nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines, puis nivolumab 3 mg/kg tous les 15 jours en entretien à partir du 3^e mois ;
- ipilimumab 3 mg/kg 4 cures + placebo (PCB), puis PCB tous les 15 jours en entretien.

Une stratification sur le statut *BRAF* était effectuée et l'objectif principal de l'étude était le taux de réponse dans la population *BRAF wild-type*, du fait des options limitées dans cette population. Chez ces patients *BRAF wild-type*, le taux de réponse objective (RECIST 1.1) était de 61 % pour la combinaison contre 11 % pour l'IPI. Le taux de réponse complète était de 22 % pour la combinaison contre 0 pour l'IPI. Le taux de réponse objective était moindre dans la population avec mutation *BRAF*, mais avec un taux de 51 % plus élevé pour la combinaison que pour l'IPI (10 %). La majorité des réponses sous combinaison était observée rapidement, dès la première évaluation.

Ces chiffres sont bien supérieurs aux taux relevés dans d'autres études, mais les caractéristiques de la population doivent être prises en compte : naïfs de traitement, 80 % de patients avec PS ECOG à 0, seulement 25 % de patients avec LDH élevées et 45 % de stade M1c.

L'expression de PD-L1, le ligand de PD-1, était associée à une plus grande efficacité de la monothérapie nivolumab, mais pas pour la combinaison ni la monothérapie ipilimumab.

On observait une nette augmentation de la fréquence des EI de grade 3 ou 4 liés au traitement dans le bras combinaison : 54 % contre 24 % pour l'IPI seul. Sous

ONCO-DERMATOLOGIE

combinaison, les EI sévères les plus fréquents étaient la colite (17 %), la diarrhée (11 %) et l'hépatite (11 %), alors que pour l'IPI, on retrouvait 11 % de diarrhées sévères et 7 % de colites sévères. Trois décès étaient imputés au traitement dans le bras combinaison (arrêt cardiaque par arythmie ventriculaire, décès subit après pneumopathie et pneumothorax et pneumopathie + hypercalcémie sévère).

La 2^e étude majeure portant sur la combinaison IPI + nivolumab a été présentée en séance plénière à l'ASCO et publiée dans le même temps dans le *New England Journal of Medicine* [16]. Il s'agit d'une vaste étude de phase III portant sur 945 patients atteints de mélanomes métastatiques en 1^{re} ligne, randomisés en double aveugle en 3 bras (ratio 1:1:1):

- nivolumab 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg toutes les 3 semaines, puis entretien nivolumab tous les 15 jours;
- nivolumab 3 mg/kg tous les 15 jours + PCB IPI;
- IPI 3 mg/kg toutes les 3 semaines (4 doses) + PCB nivolumab.

À noter que, statistiquement, l'étude n'était pas destinée à comparer la combinaison à la monothérapie nivolumab, mais la combinaison et l'IPI d'une part, et le nivolumab et l'IPI d'autre part.

Avec un suivi médian de 12 mois, on observait une différence significative de SSP pour la combinaison *versus* IPI (HR 0,42; IC 95 % [0,31-0,57]) et pour le nivolumab *versus* IPI (HR 0,57; IC 95 % [0,43-0,76]), soit une réduction du risque de progression de 58 % pour la combinaison. Le bénéfice était observé, quels que soient les sous-groupes définis par le statut BRAF ou l'expression de PDL-1 sur la tumeur.

Dans le sous-groupe de patients PDL-1 +, la SSP médiane était similaire pour la combinaison et le nivolumab seul (14 mois), alors que dans le sous-groupe PDL-1 -, le bénéfice en termes de SSP

semblait plus évident pour la combinaison : 11,2 mois *versus* 5,3 mois pour le nivolumab.

Le taux de réponse objective (selon les investigateurs) de la combinaison était de plus de 57 % contre 19 % pour l'IPI et 43 % pour le nivolumab seul, avec un taux de réponse complète de 11,5 % pour la combinaison, de 9 % pour le nivolumab et de 2 % pour l'IPI.

Le taux d'EI de grade 3 ou 4 relié au traitement était bien supérieur dans le bras combinaison : 55 % contre 16,3 % pour le nivolumab et 27,3 % pour l'IPI avec, pour la combinaison, essentiellement des symptômes digestifs (diarrhée 9,3 % et colite 7,7 %) et biologiques hépatiques (8,3 %) (**tableau III**).

Ont été observés 1 décès par neutropénie sous nivolumab et 1 décès par arrêt cardiaque sous IPI. Aucun décès lié au traitement n'a été noté sous combinaison.

Au moment de l'analyse, la principale raison d'arrêt du traitement était la progression pour le bras nivolumab (49 %) et le bras IPI (65 %), alors que pour la combinaison, c'était la toxicité (38 %). Toutefois, le taux de réponse chez les patients ayant arrêté la combinaison pour toxicité était de 67 %.

Ces résultats préliminaires, très stimulants, placent l'immunothérapie à des niveaux d'efficacité proches des théra-

pies ciblées, mais les données de survie globale sont maintenant très attendus, d'autant que la toxicité de la combinaison est bien supérieure à celle des anti-PD1 en monothérapie. La combinaison IPI + nivolumab est désormais autorisée aux États-Unis depuis octobre 2015 et sera à nouveau disponible prochainement dans le cadre d'essais thérapeutiques.

● Doit-on "enterrer" l'ipilimumab en monothérapie?

L'ipilimumab, toujours le seul anti-CTLA commercialisé actuellement, a eu un parcours plus que chaotique : premier traitement à montrer un bénéfice en termes de survie dans le mélanome ; premier agent immuno-oncologique qui a obligé une communauté médicale à se familiariser avec des effets secondaires inédits, parfois fatals ; un agent sans marqueur prédictif de réponse avec un rapport coût/efficacité souvent contesté ; une immunothérapie "de 1^{re} génération" rapidement doublée par son cousin, l'anti-PD1. Mais, tel un phœnix, le pionnier des *checkpoint inhibitors* (inhibiteurs de point de rencontre) renaît de ses cendres en 2015, que ce soit en traitement adjuvant ou en association avec le nivolumab au stade métastatique.

En 2015 également, une analyse "poolée" [17] portant sur plus de 1 800 patients traités par ipilimumab dans 12 essais thérapeutiques montre une médiane de survie de 11,4 mois et une courbe de survie

	Nivolumab + IPI	Nivolumab	IPI
Tous EI de grade 3 ou 4 liés au traitement (%)	55	16,3	27,3
Diarrhée (%)	9,3	2,2	6,1
Colite (%)	7,7	0,6	8,7
Rash (%)	4,8	0,6	1,9
Élévation des transaminases (%)	8,3	1,3	1,6
Fatigue (%)	4,2	1,3	1

TABLEAU III : Résumé des effets Indésirables sévères (EI) de l'essai CheckMate-067 (nivolumab + IPI *versus* IPI/nivolumab *versus* IPI).

en plateau à 3 ans se maintenant jusqu'à 10 ans. Les taux de survie à 3 ans étaient de 22 % pour tous les patients confondus, de 26 % pour les patients naïfs et de 20 % pour les patients prétraités. Les données de quelque 3 000 patients américains traités en ATU étaient assez proches : survie médiane de 9,5 mois et survie à 3 ans de 21 %. Contrairement à ce qui est généralement observé, on ne note pas de grosse différence entre les patients des essais et les patients "en vie réelle", du fait que les patients inclus dans les essais étaient souvent assez avancés (haute proportion de LDH élevées, patients souvent prétraités, etc.).

Cela est également confirmé dans les résultats à long terme de l'étude de phase III randomisée IPI + dacarbazine *versus* dacarbazine (500 patients naïfs de traitement) avec un taux de survie à 5 ans de 18 % pour IPI + dacarbazine contre 8 % pour la dacarbazine seule [18].

Qu'il s'agisse de données *poolées* (grand nombre de patients, mais des études hétérogènes et des données manquantes sur les thérapies reçues après l'ipilimumab) ou d'une étude randomisée, il semble bien qu'il y ait un bénéfice durable de l'ipilimumab pour les patients survivant à 3 ans.

● **Anti-PD 1 et risque de diabète: y penser!**

Avec les hypophysites sous ipilimumab, nous avons appris à intégrer la surveillance endocrinienne à notre pratique. Sous anti-PD 1, on observe moins d'hypophysites et plus de dysthyroïdies, mais la vigilance doit aussi s'étendre au métabolisme glucidique. En effet, plusieurs cas de diabètes *de novo*, parfois fulminants, ont été publiés sous anti-PD1, et ce dans différents cancers [19, 20]. Le risque de diabète induit est d'ailleurs clairement notifié dans les RCP (résumé des caractéristiques du produit) du nivolumab et du pembrolizumab. L'hypothèse physiopathologique serait celle d'une destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans pancréatiques par les lymphocytes T

activés. Ces diabètes peuvent survenir avec ou sans antécédents auto-immuns connus, au début du traitement ou plus tardivement (de 1 à 18 mois), l'hémoglobine glyquée peut être normale et les anticorps (anti-GAD, IAA, etc.) inconstamment positifs. Il paraît important d'informer nos patients de ce risque, en particulier du caractère vraisemblablement non réversible de ces diabètes, et de les sensibiliser aux signes cliniques d'acidocétose aiguë (syndrome cardinal).

● **Vitiligo sous anti-PD1: une bonne nouvelle?**

L'apparition d'un vitiligo chez un patient suivi pour mélanome est un phénomène spontané connu, illustrant bien le caractère "immuno-médié" de ce cancer. Il n'est pas surprenant de constater un lien entre la survenue du vitiligo et la réponse au traitement sous anti-PD1, comme cela a été publié par l'équipe de l'Institut Gustave Roussy, en relevant de manière prospective l'incidence du vitiligo chez tous les patients traités par pembrolizumab dans une étude de phase I, soit 67 patients inclus [21].

Le taux d'apparition de vitiligo était de 25 % (17 patients) et le taux de réponse objective était meilleur chez les patients ayant développé un vitiligo (71 % contre 22 % ; $p = 0,002$). Le délai médian de survenue était assez tardif (126 jours) et l'on retrouvait davantage d'EI immunologiques, en particulier cutanés, chez les patients avec vitiligo. Malgré un petit effectif et un biais lié au fait que les patients bons répondeurs survivront plus longtemps – par conséquent, le vitiligo aura plus de chances d'être détecté dans le temps – cette étude prospective conforte d'autres études sur l'association toxicité-efficacité dans les immunothérapies.

● **T-VEC: premier virus oncolytique intratumoral commercialisé**

Une nouvelle catégorie de traitement immunologique local avait été présen-

tée lors du congrès de l'ASCO 2013 : le T-VEC (talimogène laherparepvec). Il s'agit d'un herpès virus génétiquement modifié pour se répliquer de façon sélective dans les cellules cancéreuses, les lyser, et produire du GM-CSF (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), déclenchant ainsi une réaction immunitaire antitumorale non seulement locale mais aussi à potentiel systémique.

Dans un essai de phase III (étude OPTIM) [22], l'efficacité du T-VEC intratumoral a été comparé au GM-CSF sous-cutané chez 436 patients atteints de mélanome de stade IIIB à IV "pauci-métastatiques" ($LDH \leq 1,5XN$; ECOG PS maxi 1; maximum 3 métastases viscérales; exclusion des métastases cérébrales ou osseuses). Les injections de T-VEC étaient réalisées tous les 15 jours, soit dans une métastase (sous-) cutanée, soit dans une adénopathie accessible, au moins pendant 24 semaines.

Avec un suivi médian de 44 mois, on observait une différence significative dans le critère principal, le taux de réponse durable (pourcentage de patients avec réponse partielle ou complète durant plus de 6 mois): 16 % *versus* 2,1 % pour le GM-CSF; mais aussi pour le taux de réponse objective: 26,4 % pour le T-VEC contre 2,7 % pour le GM-CSF. Le taux de réponse complète était de 10,8 %, ce qui est relativement élevé dans le mélanome. On retrouvait également une différence significative en termes de survie globale (réduction du risque de décès de 21 %, HR 0,79; IC 95 % [0,62-1]). Des phénomènes de pseudo-progression ont été décrits, ainsi que des *bystanders' responses*: réponse dans des sites non injectés (15 % des métastases viscérales mesurables ont diminué de plus de 50 %). Le T-VEC était globalement bien toléré, avec des symptômes pseudo-grippaux dans près de 1 cas sur 2, et des douleurs aux sites injectés. La fréquence des EI sévères était faible: 11 %.

ONCO-DERMATOLOGIE

Il faut, bien sûr, noter que plus de la moitié des patients avaient soit un stade III, soit seulement des métastases cutanées à distance (IVM1a) – il s’agissait donc d’une population de bon pronostic – et que le comparateur, le GM-CSF, était discutable sur le plan de l’efficacité et non approuvé dans le mélanome. Néanmoins, un traitement très bien toléré dans les mélanomes “locaux régionaux” lentement évolutifs répond clairement à un besoin, et associer ce type de traitement à un agent oncolytique intratumoral systémique pour le potentialiser paraît une piste prometteuse en cours d’évaluation dans des essais cliniques.

Sur la base de ces résultats, le T-VEC a obtenu une AMM aux États-Unis fin octobre 2015 dans le mélanome, sous le nom d’Imlygic®. Il n’est actuellement disponible en France que dans le cadre d’essais thérapeutiques. Une fois encore, le mélanome permet l’accès à une catégorie de traitement unique et innovante, potentiellement exportable dans d’autres organes.

● **Booster l’immunothérapie par des bactéries fécales? Où l’on reparle du microbiome...**

Le microbiome est partout. Pas seulement dans le diabète ou d’autres maladies auto-immunes, mais il gagne le domaine de la cancérologie. Le microbiome désigne l’ensemble du génome des micro-organismes colonisant un organisme vivant. L’influence de la flore microbienne digestive sur l’immunité anti-cancéreuse vient d’être illustrée dans deux études publiées dans *Science*.

Une première étude montrait que, dans des modèles murins de mélanomes, la croissance tumorale était différente suivant leur environnement bactérien, et que cette différence disparaissait lorsque les souris de milieux différents cohabitaient. La greffe de bactéries fécales des souris à croissance tumorale lente dans les intestins des souris à croissance

rapide aboutissait à une baisse de la croissance tumorale et à une majoration de l’infiltration lymphocytaire T (classiquement associée à une meilleure réponse à l’immunothérapie), et ce d’autant plus que les souris étaient exposées aux anti-PD 1. Le même type de réaction était observée lorsque les souris recevaient des bactéries intestinales de type *Bifidobacterium* [23].

Dans la deuxième étude, on observait une limitation de l’efficacité des anti-CTLA-4 chez des souris *germ-free* ou traitées par antibiotiques, et une restauration d’efficacité en cas d’exposition à des isolats de *Bacteroides fragilis* [24]. Et si la potentialisation de ces agents immuno-oncologiques coûteux passait par de vulgaires bactéries fécales?

4. Les “biopsies liquides”: quel avenir dans le mélanome? Comment choisir le bon traitement pour le bon patient au bon moment?

Les thérapies ciblées (TC), qui ont révolutionné la prise en charge de certains cancers, nécessitent l’identification de cibles moléculaires au sein de la tumeur par le biais de biopsies. Ces biopsies sont souvent invasives, délicates de réalisation et pas forcément représentatives du profil moléculaire global en fonction du site biopsié. Grâce notamment au développement de techniques de séquençage rapide, on peut maintenant détecter dans le sang du matériel génétique tumoral, comme les cellules tumorales circulantes (CTC), l’ADN circulant (cfDNA) ou les micro-ARN circulants: on parle alors de “biopsies liquides”. Le but serait de remplacer les biopsies tumorales par des dosages sanguins non invasifs, tenant mieux compte de l’hétérogénéité de la maladie tumorale et reproductibles dans le temps pour monitorer le traitement et détecter précocement les modifications, voire les résistances, avant même la progression radiologique. Ces techniques sont désormais appliquées au mélanome métastatique (taux de détection proche

de 75 % pour le cfDNA), pour lequel des études retrouvent une association entre taux de cfDNA, réponse au traitement et SSP sous traitement [25, 26]. L’avenir proche nous dira si ces biopsies liquides peuvent réellement servir de marqueur pronostique ou d’aide à la décision thérapeutique.

Autres cancers cutanés

1. Enfin une chimioprophylaxie efficace dans les cancers cutanés hors mélanome?

L’augmentation de l’incidence des cancers cutanés et la faible adhésion aux crèmes solaires font de la chimioprophylaxie un enjeu important en matière de prévention. Le nicotinamide est un dérivé de la vitamine PP qui intervient notamment en limitant l’immunodépression UV induite et dans la réparation des dommages induits par les rayons UV. Son rôle dans la réduction du nombre de kératoses actiniques (KA) avait déjà fait l’objet d’une étude de phase II publiée en 2012.

En 2015, un essai de phase III a été présenté à l’ASCO et publié dans le *NEJM* [27]. Il s’agit d’un essai randomisé australien comparant, en double aveugle, l’intérêt du nicotinamide 500 mg 2 × jour pendant 1 an chez 386 patients ayant présenté au moins 2 carcinomes cutanés dans les 5 ans auparavant. Un suivi dermatologique était effectué tous les 3 mois pendant 18 mois. À 12 mois, on observait une diminution significative du nombre de cancers cutanés (-23 % ; p = 0,02). Cela était vrai pour les carcinomes basocellulaires (-20 % ; p = 0,12), épidermoïdes (-30 % ; p = 0,05) et les KA (-13 % ; p = 0,001). Cette différence n’existait plus 6 mois après l’intervention. La bonne tolérance du nicotinamide ainsi que son faible coût font de lui le meilleur candidat à la chimioprophylaxie des cancers cutanés dont nous disposons actuellement, même si son effet s’épuise rapidement à l’arrêt.

2. Deux inhibiteurs de la voie Hedgehog disponibles dans le carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé : le vismodégib et le sonidégib

La majorité des CBC présente des mutations aboutissant à l'activation de la voie de signalisation Hedgehog ("hérisson" en anglais). Après le vismodégib enfin disponible en officine suite à son remboursement en septembre 2015, son concurrent, le sonidégib, vient d'être approuvé au niveau européen cet été.

Les résultats de l'essai clinique de phase III (STEVIE) incluant plus de 1 200 patients traités par vismodégib (pour un CBC localement avancé ou métastatique) ont été publiés dans le *Lancet Oncology* en 2015 [28], avec des résultats concordant avec l'étude de phase II (ERIVANCE). À la date d'analyse

en novembre 2013, 500 patients traités ayant eu un suivi d'au moins 1 an ont été analysés : la durée médiane d'exposition au vismodégib était de 9 mois. Une réponse objective (RO) était observée dans 66 % des cas, dont la moitié en réponse complète. 11 des 29 patients atteints de CBC métastatique avaient eu une RO. Contrairement à l'étude ERIVANCE, il n'y avait pas d'évaluation centralisée indépendante (**tableau IV**).

Les principaux EI étaient les suivants : crampes (64 %), alopecie (62 %), dysgueusie (54 %), perte de poids (33 %) et d'appétit (25 %), asthénie (28 %) et diarrhée (17 %). À noter que, sur les 31 patients décédés, 21 décès étaient liés aux EI, 5 à la progression de la maladie et 5 autres à des raisons diverses (altération de l'état général, décompensation cardiaque, défaillance multiviscérale), pour lesquelles il peut être difficile

d'évaluer le lien avec les EI associés au traitement, particulièrement chez des sujets âgés fragilisés et présentant de multiples facteurs de risque. À noter également que 2/3 des patients étaient âgés de plus de 65 ans. Près de 1 patient sur 4 avait effectué une pause dans son traitement, principalement liée aux EI.

Une étude de phase II a comparé l'efficacité de 2 doses du concurrent, le sonidégib (200 mg ou 800 mg/jour) chez 230 patients atteints de CBC localement avancés (CBC-la ; n = 194) ou métastatiques (n = 36) [29]. Avec un suivi médian d'environ 14 mois et une évaluation centralisée (incluant des biopsies), les résultats chez des patients ayant un suivi d'au moins 6 mois après arrêt du traitement sont assez proches de ceux du vismodégib : 42 % des patients CBC-la sous 200 mg obtenaient une réponse objective, contre 32 % sous 800 mg (en intention de traiter). Les EI étaient similaires au vismodégib, mais plus fréquents sous 800 mg que sous 200 mg. L'EI de grade 3 ou 4 le plus fréquent était l'augmentation des CPK : 6 % sous 200 mg et 15 % sous 800 mg. Le sonidégib a obtenu une AMM européenne en août 2015, juste avant que le vismodégib n'obtienne son remboursement en France (4 300 € TTC les 28 gélules).

3. Carcinomes épidermoïdes sous inhibiteurs de la voie Hedgehog (HPI) : maintenir la vigilance

En écho à plusieurs publications faisant état de carcinomes épidermoïdes (CE) développés chez des patients traités par HPI, dont certains à croissance rapide, une lettre parue dans le *NEJM* rapporte un cas intéressant [30] : celui d'un CBC localement avancé du dos avec métastase ganglionnaire, traité avec succès pendant 9 mois par vismodégib (réponse complète au TEP scanner). 13 mois plus tard, une masse axillaire apparaît, dont la résection chirurgicale montre un CE kératinisant. Une analyse génomique montre alors des mutations identiques

	ERIVANCE		STEVIE	
Molécule	Vismodégib		Vismodégib	
Phase	II		II	
En ouvert	Oui		Oui	
Sd de Gorlin	?		Oui (20 %)	
Évaluation	Centralisée composite : clinique + RECIST		Investigateur clinique	
Objectif principal	Réponse objective		Toxicité	
Nombre de patients	104		1227	
Nombre de patients analysés	104		499*	
Répartition des patients	Localement avancés	Métastatiques	Localement avancés	Métastatiques
	71	33	468	31
Temps de suivi médian (mois)	22,4	21,7	12,7	12,9
% d'arrêt lors de l'analyse	72,10 %		80 %	
Durée médiane sous vismodégib (mois)	13		36	
Réponse objective (complète + partielle)	33 %	47,60 %	66,70 %	37,90 %
Réponse complète	22,20 %	0 %	34 %	7 %
* avec suivi minimum de 12 mois.				

TABLEAU IV : Résumé des caractéristiques et résultats des études ERIVANCE et STEVIE (vismodégib dans les CBC avancés).

ONCO-DERMATOLOGIE

Niveau de risque	Caractéristiques de la tumeur	Taux de métastases	Marges d'exérèse
Minime	Épaisseur ≤ 2 mm	0 %	5 mm
Faible*	Épaisseur 2-6 mm	4 %	5-10 mm
Élevé	Épaisseur > 6 mm	16 %	10 mm

* à gérer comme "haut risque" si combiné à des facteurs de mauvais pronostic (diamètre > 2cm, topographie oreille ou lèvre, type histologique péjoratif, invasion périnerveuse, immunosuppression, etc.)

TABLEAU V : Recommandations européennes EADO-EDF-EORTC 2015 sur les marges d'exérèse des carcinomes épidermoïdes cutanés (d'après [31]).

	Examen clinique	Imagerie	Risque principal
Primitif de risque faible	1-5 ans : annuel		Risque faible de nouveau cancer
Primitif à haut risque	1-2 ans : tous les 3-4 mois 3-5 ans : tous les 6 mois, puis annuel	Écho ganglionnaire comme examen clinique pendant 2 ans	Risque faible de nouveau cancer
Stade avancé ou régional	Tous les 3 mois pendant 5 ans, puis comme "haut risque"	Écho ganglionnaire tous les 3-4 mois et scanner tous les 6 mois pendant 5 ans	Haut risque de métastases régionales ou à distance
Haut risque (immunodéprimé transplanté, Xeroderma P.)	Tous les 6 mois		Haut risque de nouveau cancer

TABLEAU VI : Recommandations européennes EADO-EDF-EORTC 2015 sur le suivi des carcinomes épidermoïdes cutanés (d'après [31]).

à celles de l'adénopathie initiale, avant traitement par vismodégib, y compris des variants de mutations pouvant contribuer à la résistance au vismodégib (NOTCH1, NOTCH2). L'hypothèse des auteurs est que le traitement par HPI ferait bien disparaître les cellules avec mutation *PTCH1*, mais "sélectionnerait" d'autres cellules avec mutations de type "CE-like".

4. Des recommandations européennes pour les cancers cutanés : carcinome épidermoïde, mais aussi Merkel, dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand

Sous l'égide de l'EADO (*European Association of Dermato-Oncology*), l'EDF (*European Dermatology Forum*) et l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), des recommandations européennes actualisées ont été publiées, avec une forte implication des équipes françaises. L'avantage de ces recommandations est que nous pouvons nous appuyer sur un cadre, même dans des situations où nous ne disposons pas de réponses strictement basées sur les preuves.

En matière de CE, sur des points qui sont souvent discutés en RCP, les auteurs retiennent notamment que [31]:

- la recherche du ganglion sentinelle peut être discutée dans les CE à haut risque, mais sa valeur pronostique et thérapeutique n'est pas prouvée;
- la radiothérapie adjuvante post-opératoire est à considérer en cas d'infiltration périneurale, quand les marges chirurgicales sont insuffisantes et que la chirurgie est impossible, ou après chirurgie d'un envahissement ganglionnaire macroscopique multiple ou rupture capsulaire.

Des recommandations sur les marges et le suivi sont également proposées (**tableaux V et VI**).

Bibliographie

1. CROCETTI E, MALLONE S, ROBSAHL TE *et al.* Survival of patients with skin melanoma in Europe increases further: Results of the EUROcare-5 study. *Eur J Cancer*, 2015;51:2179-2190.
2. RIBERO S, ZUGNA D, OSELLA-ABATE S *et al.* Prediction of high naevus count in a healthy UK population to estimate melanoma risk. *Br J Dermatol*, 2015; doi: 10.1111/bjd.14216.

3. RIBERO S, DAVIES JR, REQUENA C *et al.* High nevus counts confer a favorable prognosis in melanoma patients: Nevus counts impact on melanoma survival. *Int J Cancer*, 2015;137:1691-1698.
4. HUANG P, YANG X-D, CHEN S-D *et al.* The association between Parkinson's disease and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener* [Internet]. 2015 [cité 24 janv 2016];4. Disponible sur: <http://www.translation-alneurodegeneration.com/content/4/1/21>
5. HU H-H, KANNENGIESSER C, LESAGE S *et al.* PARKIN Inactivation Links Parkinson's Disease to Melanoma. *J Natl Cancer Inst*, 2016;108:djv340.
6. EGGERMONT AM, CHIARION-SILENI V, GROB J-J *et al.* Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:522-530.
7. LONG GV, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H *et al.* Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2015 [cité 17 janv 2016]; Disponible sur: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)60898-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)60898-4/abstract)
8. 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.
9. SCHADENDORF D, AMONKAR MM, STROYAKOVSKIY D *et al.* Health-related qual-

- ity of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *Eur J Cancer*, 2015;51:833-840.
10. GROB JJ, AMONKAR MM, KARASZEWSKA B *et al.* Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:1389-1398.
 11. MENZIES AM, ASHWORTH MT, SWANN S *et al.* Characteristics of pyrexia in BRAFV600E/K metastatic melanoma patients treated with combined dabrafenib and trametinib in a phase I/II clinical trial. *Ann Oncol*, 2015;26:415-421.
 12. WEBER JS, D'ANGELO SP, MINOR D *et al.* Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:375-384.
 13. RIBAS A, PUZANOV I, DUMMER R *et al.* Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:908-918.
 14. ROBERT C, SCHACHTER J, LONG GV *et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 2015;372:2521-2532.
 15. POSTOW MA, CHESNEY J, PAVLICK AC *et al.* Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 2015;372:2006-2017.
 16. LARKIN J, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 2015;373:23-34.
 17. SCHADENDORF D, HODI FS, ROBERT C *et al.* Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*, 2015;33:1889-1894.
 18. MAIO M, GROB JJ, AAMDAL S *et al.* Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 2015;33:1191-1196.
 19. HUGHES J, VUDATTU N, SZNOL M *et al.* Precipitation of Autoimmune Diabetes With Anti-PD-1 Immunotherapy. *Diabetes Care*, 2015;38:e55-57.
 20. GAUDY C, CLÉVY C, MONESTIER S *et al.* Anti-PD1 Pembrolizumab Can Induce Exceptional Fulminant Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2015;38:e182-3.
 21. HUA C, BOUSSEMAN L, MATEUS C *et al.* Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol*, 2016;152:45.
 22. ANDTBACKA RHI, KAUFMAN HL, COLICCHIO F *et al.* Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*, 2015;33:2780-2788.
 23. SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N *et al.* Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, 2015;350:1084-1089.
 24. VETZOU M, PITT JM, DAILLÈRE R *et al.* Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*, 2015;350:1079-1084.
 25. ANKU F, ANGENENDT P, TSIMBERIDOU AM *et al.* Actionable mutations in plasma cell-free DNA in patients with advanced cancers referred for experimental targeted therapies. *Oncotarget*, 2015;6:12809-12821.
 26. SANTIAGO-WALKER A, GAGNON R, MAZUMDAR J *et al.* Correlation of BRAF Mutation Status in Circulating-Free DNA and Tumor and Association with Clinical Outcome across Four BRAFi and MEKi Clinical Trials. *Clin Cancer Res [Internet]*. 7 oct 2015 [cité 17 janv 2016]; Disponible sur: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-15-0321>
 27. CHEN AC, MARTIN AJ, CHOY B *et al.* A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med*, 2015;373:1618-1626.
 28. BASSET-SEGUN N, HAUSCHILD A, GROB J-J *et al.* Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:729-736.
 29. MIGDEN MR, GUMINSKI A, GUTZMER R *et al.* Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:716-728.
 30. RANSOHOFF KJ, TANG JY, SARIN KY. Squamous change in basal-cell carcinoma with drug resistance. *N Engl J Med*, 2015;373:1078-1079.
 31. STRATIGOS A, GARBE C, LEBBE C *et al.* Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 2015;51:1989-2007.

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

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf dans l'acné ?

L'acné est une pathologie multifactorielle qui constitue le premier motif de consultation en dermatologie libérale. Les tableaux cliniques sont très variés et vont de l'acné rétentionnelle minime à l'acné sévère nodulo-kystique. Cependant, des données récentes suggèrent que l'ensemble des lésions d'acné serait d'origine inflammatoire. Cela a des implications thérapeutiques, soulignant l'intérêt d'utiliser des agents anti-inflammatoires. De nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'acné ont été publiées en 2015.

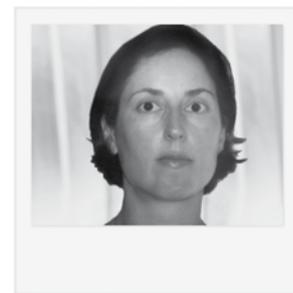
Nouveautés en physiopathogénie

L'acné a longtemps été considérée comme une pathologie liée une desquamation anormale des kératinocytes du follicule pilosébacé. Traditionnellement, les lésions d'acné étaient divisées en lésions inflammatoires (papules, pustules, kystes et nodules) et non inflammatoires (comédons ouverts ou fermés).

Ces dernières années, il a été démontré que l'acné est une pathologie primitivement inflammatoire. Ainsi, il existe une inflammation périfolliculaire infraclinique précédant la formation du microcomédon. Cela sous-entendrait donc que les comédons sont en fait des lésions inflammatoires [1].

1. Rôle des cellules souches sébacées LRIG1

La revue de J.-H. Saurat fait le point sur les événements biologiques conduisant à la formation du comédon. Ce dernier rappelle que seul un pourcentage minime de glandes sébacées est anormal chez un patient acnéique. Les anomalies histologiques du microcomédon sont observées dans approximativement 30 % des follicules pilosébacés. La chronologie et le facteur inducteur de la transformation du follicule pilosébacé normal en microcomédon ne sont pas connus. L'agent inducteur pourrait être *P. acnes*, mais d'autres facteurs sont possibles. Les cellules souches LRIG1, localisées



→ F. BALLANGER-DESOLNEUX
Dermatologue, BORDEAUX.

au niveau de l'isthme du follicule pilosébacé, ont la capacité de se différencier soit vers des cellules épithéliales, soit vers des glandes sébacées. J.-H. Saurat fait l'hypothèse que ces cellules LRIG1 pourraient être les cibles de facteurs de comédogénèse et notamment de *P. acnes* (fig. 1) [2].

2. *P. acnes* et voie Th1-Th17

P. acnes a un rôle reconnu dans la pathogénie de l'acné. Des études phylogénétiques ont démontré qu'il existait plusieurs souches de *P. acnes* ayant des caractéristiques et des profils de pathogénie différents. *P. acnes* stimule l'inflammation par l'intermédiaire de divers mécanismes : il libère des agents pro-inflammatoires tels que des lipases qui modifient le sébum, des protéases qui détruisent le mur folliculaire et des facteurs chimiotactiques qui recrutent en premier des lymphocytes CD4+, puis des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des monocytes. De plus, il stimule l'immunité innée via les TLRs (*Toll-like receptors*), et notamment les TLR2 induisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (telles que l'IL-8 qui recrute les PNN au niveau du follicule pilosébacé).

À côté de l'immunité innée, l'immunité adaptative joue également un rôle dans

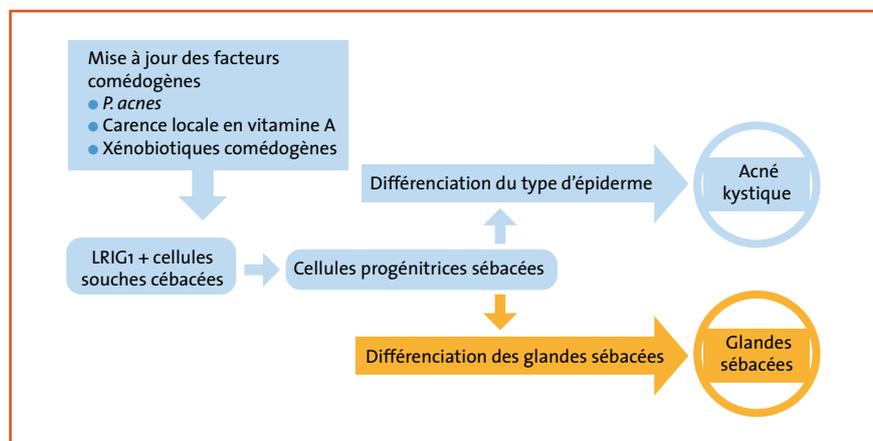


FIG. 1: D'après J.-H. Saurat [2].

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique

ACNÉTRAIT®

Isotrétinoïne

ISOTRÉTINOÏNE
RESPONSABLE

Nouvelles conditions de prescription d'Acnétrait® (isotrétinoïne) :

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



SPÉCIALITÉS GÉNÉRIQUES

SPÉCIALITÉ NON GÉNÉRIQUE

Excipients à effet notoire :

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

Acnétrait® Gé 5 mg, 10 mg et 20 mg, capsule molle, sont des génériques de Roaccutane® 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle. Médicaments inscrits au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Pour les femmes en âge de procréer, voir le Programme de Prévention de la Grossesse.
Mentions légales disponibles à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



arrow
génériques

L'ENGAGEMENT RÉTINOÏDES

Arrow génériques - 26 avenue Tony Garnier - 69007 Lyon - SAS au capital de 36 945 840,47 € - RCS Lyon 433 944 485

ACNÉ

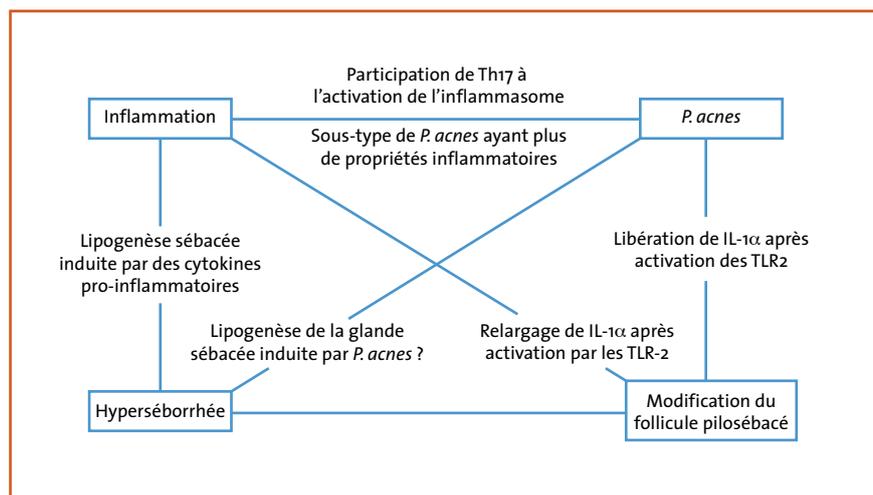


FIG. 2 : D'après Kistowska *et al.* [3].

l'inflammation. Des données récentes montrent que *P. acnes* stimule la production d'IL-17 par les lymphocytes T. L'étude de Kistowska *et al.* montre que, dans les lésions d'acné, les cytokines effectrices Th1 et Th17 sont surexprimées. *In vitro*, *P. acnes* peut promouvoir une réponse Th1/Th17 en induisant une sécrétion concomitante de IL-17A et IFN γ par les lymphocytes T CD4+ [3]. *In vivo*, les cellules Th17 et Th1/Th17 spécifiques de *P. acnes* sont retrouvées dans le sang de patients acnéiques et *a minima* chez des patients sains. L'acné pourrait donc être une pathologie Th17 médiée (fig. 2).

Enfin, *P. acnes* lui-même pourrait agir comme un super antigène stimulant la prolifération et l'accumulation des cellules [4].

3. Implication d'autres pathogènes que *P. acnes* : *Malassezia*

L'équipe japonaise de Akaza *et al.* a cherché à savoir si d'autres micro-organismes cutanés – *Staphylococcus* et *Malassezia* – pouvaient avoir un lien avec l'acné. Chez 15 patients acnéiques non traités, le contenu folliculaire d'une lésion inflammatoire était recueilli au moyen d'un tire-comédon. L'analyse

quantitative du microbiote était faite par PCR (*Polymerase chain reaction*). Leurs résultats montraient qu'il existait de nombreuses espèces de staphylocoques, *Malassezia* et *P. acnes* dans le contenu folliculaire. Concernant *Malassezia*, il existait une corrélation nette entre le nombre d'espèces de *Malassezia* à la surface de la peau et celui retrouvé au niveau des lésions inflammatoires d'acné d'une part, et la quantité d'espèces du contenu folliculaire d'autre part. Cela soulève l'hypothèse d'un rôle de *Malassezia* dans le développement de l'acné [5].

4. Rôle de la leptine ?

Le tissu adipeux secrète une grande variété d'adipokines, dont la leptine, qui interviennent dans des processus inflammatoires. Récemment, il a été démontré que les sébocytes secrètent aussi la leptine et présentent également un récepteur à la leptine. Ainsi, la leptine secrétée par les sébocytes pourrait, de manière autocrine, perpétuer la lipogénèse et l'inflammation folliculaire par l'induction de l'expression de cytokines pro-inflammatoires [6]. De manière intéressante, la leptine joue aussi un rôle pivot sur la fonction effectrice des lymphocytes T et apparaît nécessaire pour la différenciation Th17.

Nouveautés en épidémiologie

1. Prévalence de l'acné et populations exemptes d'acné

L'acné touche 9,4 % de la population mondiale : il s'agit de la 8^e pathologie la plus fréquente. Au travers des différentes études répertoriées dans la revue de Tan *et al.*, la prévalence et la sévérité de l'acné augmentent avec la maturation pubertaire et l'acné comédonienne pure prédomine avant 10 ans. L'acné est observée plus précocement chez les filles, ce qui sous-entend une puberté plus précoce. En revanche, elle tend à être plus fréquente et plus sévère chez les garçons dès qu'ils atteignent la puberté. Les localisations extra-faciales les plus communément affectées par l'acné sont : le haut du dos (52 %), le haut de la poitrine (30 %), le bas du dos (22 %), les bras (16 %) et le cou (8 %). La durée moyenne d'évolution de l'acné est supérieure à 2 ans, confirmant bien qu'il s'agit d'une pathologie chronique. Par ailleurs, la durée de l'acné apparaît corrélée avec la survenue des excoriations.

De manière intéressante, l'acné est quasiment absente dans les populations rurales de Tanzanie, d'Éthiopie et du Paraguay. Des facteurs environnementaux et nutritionnels auraient un rôle à jouer dans cette absence d'acné [7].

2. Déterminants potentiels de l'acné

● Diététique, tabac, cannabis

Le lien entre acné et nutrition a longtemps été controversé mais, depuis quelques années, les aliments à index glycémique élevé sont pointés du doigt. Certains aliments pourraient activer la voie insuline/IGF-1, laquelle stimulerait la lipogénèse de la glande sébacée. L'hyperinsulinisme, secondaire à un régime en aliments à index glycémique élevé, augmente le ratio IGF-1/IGF lié à la protéine 3, et donc accroît l'effet de l'IGF-1. Les taux d'insuline et d'IGF-1

auraient une influence sur les voies de signalisation FOXO1 et mTORC1 [8].

Par ailleurs, une étude française du CSA a été réalisée en 2012 sur des sujets acnéiques âgés de 15 à 24 ans, comparés à des sujets sans acné en analyse uni- et multivariée. La consommation journalière de chocolat et de bonbons était significativement associée à l'acné (*odds ratio* de 2,38) et la consommation régulière de cannabis également (*odds ratio* de 2,88). En revanche, de manière un peu surprenante, le fait de fumer plus de 10 cigarettes par jour apparaissait comme protecteur pour l'acné [9].

● Rôle des saisons

L'étude de Meyer *et al.* a suivi des adolescents masculins avec et sans acné, au cours d'une année. À l'évaluation clinique initiale, 7 sujets présentaient de l'acné et 10 n'en présentaient pas. Mensuellement, l'état cutané était évalué par une analyse spectrophotométrique, une analyse de l'état d'hydratation, du sébum, une analyse bactériologique, une étude de la perte insensible en eau. À chaque saison, la production de sébum était significativement plus importante chez les sujets acnéiques par rapport aux témoins. La production de sébum était plus faible l'hiver et plus importante à l'automne. La perte insensible en eau était plus importante chez les sujets acnéiques. Les sujets acnéiques avaient une colonisation bactérienne (aérobies et anaérobies) significativement plus importante.

Des variations saisonnières sont donc observées chez les sujets acnéiques. Il serait maintenant intéressant de comparer les composants lipidiques du sébum et les espèces bactériennes entre les sujets acnéiques et non acnéiques [10].

● Génétique

Il existe de plus en plus d'arguments pour affirmer que des facteurs héréditaires

influencent la physiopathogénie de l'acné. Les cytokines pro-inflammatoires IL-1 et IL-6 jouent un rôle dans la pathogénie de l'acné. L'étude cas-témoins de Younis *et al.* sur une population pakistanaise (380 contrôles et 430 patients acnéiques) a mis en évidence que le polymorphisme de la région promotrice de 2 gènes – *IL-6-572* et *IL-1A-889* – était significativement associé à l'acné [11].

● Association au cancer

L'acné étant sous dépendance hormonale, l'équipe de Zhang *et al.* a fait l'hypothèse que la survenue d'une acné sévère à l'adolescence pourrait être un facteur prédictif de cancers hormonodépendants à l'âge adulte (cancer du sein, thyroïde, colon, ovaire, endomètre, mélanome et lymphome non hodgkinien). Une cohorte de 99 128 femmes a été suivie de 1989 à 2009. En étude multivariée, il était retrouvé un risque relatif de 1,44 de développer un mélanome, sans surrisque significatif pour les autres cancers [12]. Ces résultats sont à confirmer.

■ Nouveautés en clinique

1. Acné de la femme adulte

Deux sous-types sont actuellement bien individualisés : l'acné persistante, correspondant à la poursuite ou à la rechute d'une acné présente à l'adolescence (80 % des cas), et l'acné tardive se manifestant à l'âge adulte (20 % des cas) (*fig. 3*). Cliniquement, l'acné de la femme adulte diffère de l'acné de l'adolescent. Il s'agit d'une acné particulièrement sensible aux changements hormonaux durant le cycle menstruel et 70 % des femmes disent présenter une aggravation de leur acné avant les règles [13].

Une large étude prospective, observationnelle, internationale, réalisée par Dréno et la Global Alliance, incluant 374 femmes acnéiques (âge moyen



FIG. 3 : Acné de la femme adulte.

32 ans, 80 % avaient une activité professionnelle), avait pour but d'évaluer les caractéristiques cliniques et le mode de vie des patientes acnéiques adultes. Il ne s'agissait pas nécessairement d'une 1^{re} visite, mais il pouvait s'agir de visites de suivi chez des patientes déjà sous traitement. L'acné était modérée dans 46,2 % des cas (évaluation selon l'échelle GEA, ou *Global acne evaluation*). De manière surprenante, la forme stéréotypée (acné inflammatoire du bas du visage) n'était pas majoritairement retrouvée. Une hyperséborrhée était évidente chez plus de 70 % des patientes, soulignant l'importance de la lipogenèse dans la survenue de l'acné de la femme adulte. Les excoriations étaient présentes dans 50,4 % des cas et des hyperpigmentations post-inflammatoires dans 50,4 % des cas. Des facteurs génétiques jouent un rôle important dans l'acné de la femme adulte : 56,8 % avaient des antécédents familiaux d'acné. 83 % des patientes acnéiques décrivaient un stress, notamment professionnel. En outre, l'utilisation de cosmétiques et le tabagisme étaient significativement associés à une acné plus sévère [14].

La prise en charge de l'acné de la femme adulte est un véritable challenge. L'activation chronique de l'immunité innée cutanée et les antécédents de nombreux traitements antibiotiques topiques et systémiques chez ces femmes ont pu

ACNÉ

sélectionner des souches de *P. acnes* résistantes aux antibiotiques. En raison du taux élevé de rechutes après traitement, un traitement d'entretien au long cours doit être proposé [15].

Cette année, une nouvelle échelle d'évaluation AFAST (*Adult female acne scoring tool*) a été proposée afin de quantifier la sévérité de l'acné de la femme adulte. Cela a un intérêt pour les études cliniques et pour aider à la prise en charge [16].

2. Acné du tronc

Une étude coréenne menée sur 35 femmes acnéiques a cherché à évaluer la relation entre la sécrétion de sébum et le développement d'acné dans le dos. Elle était basée sur la mesure de l'excrétion de sébum au niveau du tronc et de la face grâce à un sébumètre et sur le décompte du nombre de lésions d'acné. Les niveaux de sécrétion de sébum étaient plus bas dans le dos qu'au niveau du visage. Aucune corrélation significative n'était retrouvée entre la sécrétion de sébum et l'intensité de l'acné du dos. La sécrétion de sébum n'est donc probablement pas le principal facteur impliqué dans le développement de l'acné du tronc [17].

3. Acné transgenre

Depuis une dizaine d'années, le nombre de patients transgenres (qui adoptent l'apparence et le mode de vie de l'autre genre sans changer de sexe) a augmenté. Les patients transsexuels femme vers homme reçoivent de la testostérone pour induire une virilisation. Peu de publications existent sur les effets cutanés de ce traitement. Turrión-Merino *et al.* rapportent 2 cas d'acné inflammatoire sévère nécessitant le recours à l'isotrétinoïne mais récidivant à l'arrêt. Il était alors proposé un traitement par isotrétinoïne à petite dose au long cours. Cette acné apparaît le plus souvent après 6 mois de traitement par testostérone et n'est pas corrélée avec les taux sériques de testostérone. Une



Fig. 4 : Acné chez une patiente transgenre.

prédisposition individuelle joue probablement un rôle [18] (fig. 4).

4. Acné suite à excoriations

L'acné *mechanica*, définie pour la première fois en 1975, comprend plusieurs types de lésions cutanées secondaires à des traumatismes mécaniques (pression, friction, grattage...). Cette année, l'article de Dréno *et al.* fait le point sur cette entité en se basant à la fois sur les données de la littérature (135 cas rapportés) et sur des cas cliniques personnels [19]. Selon les auteurs, une distinction doit être faite entre :

- des lésions causées par des agressions mécaniques sur des zones atteintes ou non par de l'acné, qui sont inflammatoires avec peu ou pas de comédons, et une histologie d'hyperkératose avec un infiltrat inflammatoire polymorphe : il s'agit alors de folliculite mécanique ;
- et des lésions correspondant à une aggravation de l'acné dans des zones acnéiques traumatisées : à considérer comme l'acné *mechanica* au sens strict.

Nouveautés en thérapeutique

L'acné est une pathologie qui affecte 85 % des adolescents. Il est reconnu

que près de 50 % des patients ne suivent pas les prescriptions des dermatologues. Afin d'améliorer la compliance, il est donc important de proposer des traitements bien tolérés et faciles à utiliser.

1. Régime alimentaire

Au vu des données récentes concernant le lien possible entre alimentation et acné, l'équipe de Fabbrocini *et al.* a réalisé une étude sur 42 patients masculins (entre 17 et 24 ans) présentant une acné évoluant depuis au moins 1 an et résistante à plusieurs thérapeutiques. Sur les 42 patients, 22 avaient un profil métabolique normal et 20 avaient les anomalies suivantes : intolérance au glucose, élévation du taux de LDL-cholestérol, diminution du taux de HDL-cholestérol, tour de taille ou IMC supérieur à la normale.

Ces 20 patients ont été randomisés ainsi :
 – groupe A : 10 patients traités par metformine et régime hypocalorique pendant 6 mois ;
 – groupe B : 10 patients sans traitement avec suivi clinique uniquement.

L'évaluation était faite par comparaison du score de sévérité de l'acné, de l'IMC et du profil métabolique et de la résistance à l'insuline. Les auteurs mettent en évidence une amélioration significative de l'acné chez les patients du groupe A. Même si l'effectif est petit, cela suggère, dans le cas de l'acné résistante, l'intérêt de doser ces paramètres métaboliques et de proposer un avis auprès d'un nutritionniste [20].

2. Traitement topique : acide azélaïque, combinaison rétinoïde + antimicrobien

L'acide azélaïque 15 % a des propriétés antibactériennes, antikératosiques et anti-inflammatoires. Il peut être proposé comme traitement d'entretien dans l'acné avec une bonne tolérance. Dans l'étude de Thielitz *et al.*, sur une cohorte de 55 femmes de 18 à 45 ans, son effica-

ité est évaluée comme étant non inférieure à l'adapalène 0,1 % après 9 mois de traitement. L'acide azélaïque semble donc particulièrement intéressant dans l'acné de la femme adulte, alors que d'autres topiques sont souvent mal tolérés. Grâce à son activité anti-tyrosinase, il peut permettre de limiter les pigmentations post-inflammatoires [21].

La combinaison fixe clindamycine 1,2 % + trétinoïne 0,025 % est indiquée dans le traitement de l'acné chez les sujets de plus de 12 ans. Le traitement est proposé pendant 12 semaines. L'article de Del Rosso souligne que les sujets féminins ayant une acné minime à modérée répondraient mieux à ce traitement. À raison d'une application par jour, il était observé un risque négligeable d'aggravation au début du traitement, contrairement à la trétinoïne seule [22].

3. Antibiotiques

● *Problème des résistances bactériennes*

Malgré les recommandations, l'usage des antibiotiques dans l'acné est inévitable. L'utilisation prolongée ou répétée des antibiotiques conduit à des pressions de sélection et à des résistances. De manière intéressante, il a été montré que le portage de souches résistantes était transitoire chez les patients acnéiques. Mais le principal problème est la transmission de ces résistances à d'autres patients. En outre, sous traitement par des antibiotiques oraux, les germes commensaux – staphylocoque coagulase négative cutané, staphylocoque *aureus* des narines, streptocoque de la cavité buccale, entérocoques de l'intestin – peuvent également devenir résistants. Cette flore devient un réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques qui, dans certaines circonstances, peuvent être transmis à des bactéries pathogènes. Par ailleurs, des résistances ont été observées parmi les souches de *P. acnes*. Des cas rares d'infections profondes à *P. acnes* résistant ont été rappor-

tés : il s'agit le plus souvent d'infections postopératoires chez des patients déjà fragiles. Concernant l'acné, le lien entre résistance de *P. acnes* et échec thérapeutique est suspecté [23].

● *Washout avant isotrétinoïne*

L'utilisation concomitante de cyclines et d'isotrétinoïne n'est pas recommandée en raison du risque de survenue d'hypertension intracrânienne. Une période de *washout* (sevrage) est nécessaire entre les 2 traitements. L'étude de pratique de Caruana *et al.* montre que les dermatologues ont des habitudes différentes, la période allant de 0 à 15 jours. La doxycycline a une demi-vie comprise entre 12 et 24 heures. Compte tenu des doses utilisées dans l'acné et des métabolismes rénal et hépatique, 5 à 7 demi-vies sont nécessaires pour éliminer la doxycycline (c'est-à-dire de 3,5 à 7 jours). Les demi-vies des autres tétracyclines étant inférieures à celle de la doxycycline, un intervalle de 7 jours paraît adapté entre l'arrêt des cyclines et la mise en route de l'isotrétinoïne [24].

● *Montélukast : une alternative aux antibiotiques ?*

Il a été mis en évidence une activité importante des enzymes impliquées dans la formation de leucotriène B4 (LTB4) dans l'acné. LTB4 est un ligand des récepteurs PPAR. Le montélukast est un antagoniste du récepteur LTB4 ; il interrompt donc l'effet de LTB4. Behrangi *et al.* ont réalisé un essai randomisé sur 52 patients ayant une acné modérée. Le premier groupe recevait doxycycline 100 mg/jour et clindamycine 1 % (solution topique). Le deuxième groupe recevait montélukast 5 mg/jour et clindamycine 1 % topique. La sévérité de l'acné était évaluée à l'inclusion, à M1 et M3. Les résultats montraient une diminution significative de l'index de sévérité de l'acné dans les 2 groupes et ne montraient pas de différence significative entre eux au cours de l'étude [25]. Le montélukast

serait-il une alternative dans le traitement de l'acné modérée ?

4. Isotrétinoïne

● *Suivi biologique*

Lee *et al.* se sont intéressés à la fréquence de survenue d'anomalies biologiques sous traitement par isotrétinoïne. Les auteurs ont répertorié les études cliniques incluant des patients acnéiques âgés de 9 à 35 ans, traités par isotrétinoïne à la dose de 40 mg ou plus pendant au moins 4 semaines, sans autre traitement associé. Cette méta-analyse montre que, dans la majorité des études, il n'est pas observé d'élévation significative du cholestérol total, du HDL-cholestérol, du LDL-cholestérol, des triglycérides ni des enzymes hépatiques.

Au regard de ces résultats, il semble qu'un monitoring biologique plus espacé que ce que nous faisons classiquement serait suffisant : il est proposé de faire un contrôle du bilan biologique après 2 mois d'isotrétinoïne. Dans le cas de normalité, le suivi est à adapter à chaque patient en fonction des antécédents, du contexte de prise de médicaments hépatotoxiques, d'œstroprogestatifs [26].

● *Dose cumulée et séparation en deux prises journalières*

Selon les recommandations, il est nécessaire d'atteindre une dose cumulée de 120 mg/kg d'isotrétinoïne pour limiter les risques de rechutes d'acné. L'étude rétrospective sur 6 années de Rademaker a repris les réponses cliniques de 1453 patients sous isotrétinoïne. Les doses journalières variaient de 10 mg/semaine à 1,1 mg/kg/jour. Les doses cumulées allaient de 1 à > 300 mg/kg et la durée du traitement allait de 8 semaines à 5 ans. La rechute d'acné était définie par la nécessité de faire une nouvelle cure d'isotrétinoïne. Les résultats montraient que les patients nécessitant une 2^e cure étaient majoritari-

ACNÉ

rement des femmes, qu'ils avaient reçu une dose journalière plus élevée (0,71 vs 0,58 mg/kg) ainsi qu'une dose cumulée plus élevée (126 vs 101 mg/kg).

L'isotrétinoïne induit une apoptose des glandes sébacées et c'est la durée de cet effet qui est important. Après une cure à 1 mg/kg/jour, les glandes sébacées mettent plusieurs mois à se régénérer. Des doses plus faibles induisent une faible apoptose sébacée mais, grâce à une prise prolongée, il n'y aurait pas de réduction de l'effet clinique. Ainsi, chaque traitement est individuel. Plus que la dose journalière ou la dose cumulée, il apparaît important que le traitement soit poursuivi plus de 2 mois après la disparition de l'acné afin de limiter les risques de rechute [27].

L'administration de l'isotrétinoïne se fait classiquement en 1 prise le soir au cours d'un repas. L'étude de Ahmad *et al.* a analysé les effets cliniques et biologiques de l'administration de l'isotrétinoïne en 2 prises par jour. 58 patients étaient inclus et randomisés en 2 groupes : 26 patients recevaient l'isotrétinoïne en une prise et 32 patients recevaient l'isotrétinoïne en 2 prises. L'amélioration clinique était significative dans les 2 groupes. Dans le groupe 2 prises, les effets secondaires biologiques étaient significativement moins fréquents [28].

● Association à un anti-H1

Une étude randomisée comparative a inclus 40 patients ayant une acné modérée : 20 patients traités par 20 mg d'isotrétinoïne et 20 patients traités par 20 mg d'isotrétinoïne +5 mg de desloratadine pendant 12 semaines. Les résultats montraient une diminution significative du nombre total de lésions, du nombre de lésions inflammatoires et du nombre des lésions rétentionnelles dans le groupe traité par anti-H1 par rapport au groupe témoin. Il était observé moins de poussées inflammatoires dans le groupe traité par anti-H1.

Ces résultats sont intéressants. La desloratadine réduirait l'inflammation et la production sébacée. De même, elle pourrait avoir un effet synergique et minimiser les effets secondaires de l'isotrétinoïne. Cependant, les effectifs de l'étude sont faibles et il s'agit de petites doses d'isotrétinoïne. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour confirmer ce résultat [29].

● Lien avec les maladies inflammatoires du tube digestif

Le lien entre acné et maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) a été soulevé. Les études épidémiologiques réalisées à ce sujet mettent en évidence une relation temporelle compatible (c'est-à-dire que la prise d'isotrétinoïne précède la survenue de la MICI). Cependant, il existe le plus souvent un début insidieux avec des symptômes de MICI existant bien avant que le diagnostic soit fait. Pris dans leur ensemble, les résultats des différentes études cas-témoins et de cohorte ne montrent pas, à ce jour, de lien de causalité entre isotrétinoïne et risque de MICI [30].

La prescription d'isotrétinoïne est donc possible chez un patient ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique (RCH), en accord avec le gastroentérologue et avec une augmentation progressive des doses.

● Relation entre isotrétinoïne et pathologies psychiatriques

L'article de Ludot *et al.* fait le point sur l'effet de l'isotrétinoïne sur les différentes pathologies psychiatriques. Les études réalisées ces dernières années en dermatologie concluent que l'isotrétinoïne, utilisée chez des patients présentant une acné modérée à sévère, améliore les symptômes dépressifs et anxieux. Cependant, du point de vue des psychiatres, l'isotrétinoïne a un effet reconnu sur le métabolisme cérébral. Notamment, une réduction significative du métabo-

lisme orbitofrontal (région associée à la dépression) a été observée après 4 mois de traitement par isotrétinoïne.

Par ailleurs, il existe un lien entre la réduction du métabolisme orbitofrontal et les céphalées sous traitement. Ainsi, les sujets présentant des céphalées sous isotrétinoïne seraient plus susceptibles de développer des troubles psychiatriques tels qu'une dépression [31].

Quelques études ont également observé un risque plus élevé d'exacerbation du syndrome bipolaire sous traitement par isotrétinoïne.

Enfin, un lien pourrait exister entre la prise d'isotrétinoïne et la schizophrénie par le biais d'une modulation des récepteurs dopaminergiques. Une surveillance neuropsychique des patients est donc indispensable sous traitement par isotrétinoïne. En pratique, il convient, à chaque consultation, de rechercher un changement de comportement. Les céphalées pourraient constituer un signe d'alerte. Le remplissage du score ADRS (*Adolescent depression rating scale*) à chaque consultation constitue une aide précieuse.

5. Photothérapie dynamique

La photothérapie dynamique (PDT) a des effets sur les lésions inflammatoires d'acné et sur les cicatrices atrophiques. Les cibles de la PDT sont la glande sébacée et *P. acnes*. Le problème actuel est l'absence de consensus sur les modalités pratiques. Plusieurs études ont été réalisées cette année afin de déterminer le produit photosensibilisant le plus adapté, la concentration optimale, le temps de contact nécessaire et le nombre de séances à proposer.

Une étude multicentrique, en double aveugle, randomisée contre placebo, sur 153 patients âgés de 12 à 35 ans présentant une acné sévère, utilisait une incubation avec MAL (aminolévulinate de méthyle) 80 mg/j ou placebo pen-

dant 1 h 30 sous occlusion, puis illumination avec une lumière rouge 635 nm. Le protocole comportait 4 séances. L'évaluation à 12 semaines concluait à une réduction significative du nombre de lésions inflammatoires dans le groupe MAL/PDT. Cependant, il n'y avait pas de réduction significative du nombre de lésions rétentionnelles. La douleur était jugée faible et améliorée par des pauses brèves d'illumination [32].

L'étude de Chen *et al.*, randomisée contre placebo, sur 25 patients présentant une acné modérée à sévère, utilisait le 5-ALA (acide 5-aminolévulinique) 5 %, 1 h 30 sous occlusif. Les séances duraient 20 minutes, à raison de 1 fois par semaine pendant 3 semaines. Une amélioration significative de l'acné était observée, mais les effets secondaires étaient fréquents : sensation de brûlure, douleur, rougeur, œdème, hyperpigmen-

tation et même poussée d'acné [33]. Un temps de pose du photosensibilisant de 1 h 30 semblerait suffisant. Des concentrations plus élevées d'ALA seraient associées à un érythème plus prolongé.

L'utilisation de *daylight* PDT dans l'acné pourrait se révéler intéressante, mais très peu de données sont actuellement disponibles. Dans tous les cas, il s'agit d'un traitement hors AMM, à proposer en 2^e intention dans les acnés sévères résistantes à l'isotrétinoïne ou en cas de contre-indication à l'isotrétinoïne.

Dans les prochaines années, il est probable que de nouvelles options thérapeutiques anti-acnéiques pourront être proposées, telles que l'inhibiteur de coenzyme-A carboxylase inhibant la synthèse lipidique ou l'oxyde nitrique topique par son action antimicrobienne sur *P. acnes* et son action immunomodulatrice [1].

6. Cicatrices d'acné

Les lésions inflammatoires d'acné ont une propension à former des cicatrices, soit atrophiques par perte du collagène localisé sous la lésion inflammatoire, soit papuleuses hypertrophiques liées



FIG. 5 : Cicatrices d'acné.

INDICATIONS

Acné inflammatoire de sévérité mineure et moyenne.
Acrodermatite entéropathique.

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE (Acné)

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

Si le traitement de l'acné ne peut pas être reporté après l'accouchement, l'utilisation des molécules suivantes est envisageable en cours de grossesse :

- Le peroxyde de benzoyle quel que soit le terme de la grossesse.
- Le zinc à partir du 2^e trimestre, en tenant compte des autres apports éventuels de zinc (suppléments « polyvitaminés et oligoéléments » notamment).
- Éventuellement, l'érythromycine par voie orale si un antibactérien systémique est réellement nécessaire.

Les produits ci-dessus peuvent également être utilisés chez une femme qui allaite.

« Recommandations de bonne pratique, prise en charge de l'acné », Société Française de Dermatologie, 10 juin 2015

AP RBZ-T 264/07-2015/00 15/09/63270308/PM/003



Boîte de 30 gélules :
4,49 €
Remb. Séc. Soc. 30% - Collect.

Boîte de 60 gélules :
7,22 €
Remb. Séc. Soc. 30% - Collect.

Pour une information complète sur ce médicament, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, disponible sur le site : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur notre site : www.labcatal.com

RUBOZINC

Gluconate de zinc 15 mg



Dans l'acné, d'après le Résumé des Caractéristiques du Produit :

- ✓ Compatible avec l'exposition solaire ☀️
- ✓ 2 gélules / jour durant 3 mois, puis 1 gélule / jour
- ✓ En 1 seule prise
- ✓ Remb. Séc. Soc. 30% - Collect.

Laboratoire **LABCATAL**



7, rue Roger Salengro – CS 30045 – 92541 MONTRouGE Cedex – Tél. 01 46 54 27 92 – contact@labcatal.com – www.labcatal.com

ACNÉ

à une hyperproduction réactionnelle de collagène. Les cicatrices atrophiques représentent 75 % des cicatrices d'acné (fig. 5). Les procédures de traitement des cicatrices sont multiples, et doivent le plus souvent être combinées et adaptées à chaque patient. L'utilisation d'acide rétinoïque topique en entretien ou entre les traitements des cicatrices permet d'avoir un bénéfice supplémentaire.

● Sérum EGF synthétique

Une étude pilote a été réalisée sur 9 patients acnéiques ayant des cicatrices atrophiques (grade II-IV) traitées par l'application biquotidienne de sérum EGF synthétique topique pendant 12 semaines. L'évaluation clinique et photographique montrait une différence significative ($p = 0,0019$). D'autres études sur un plus grand nombre de patients seraient nécessaires pour évaluer ce nouveau traitement [34].

● Radiofréquence fractionnée

La radiofréquence fractionnée avec micro-needling pourrait être proposée pour améliorer l'érythème persistant secondaire à l'acné. L'étude rétrospective de Min *et al.* sur 25 patients, traités par 2 séances de radiofréquence fractionnée espacées de 4 semaines, évaluait les résultats comparativement à un groupe contrôle de patients acnéiques traités par antibiotiques et traitements topiques. L'amélioration était jugée significative 8 semaines après la 2^e séance. Cette amélioration s'expliquerait par l'effet anti-inflammatoire et par le remodelage dermique de la radiofréquence fractionnée [35].

● Cicatrices papuleuses

L'article de Gan *et al.* souligne l'importance d'inclure les cicatrices papuleuses dans la classification des cicatrices d'acné. Cliniquement, il s'agit de papules de 3-4 mm, de couleur chair, pouvant être localisées partout sur le corps, mais plus particulièrement sur

les joues et le dos. Elles peuvent être confondues avec les comédons fermés ou des lésions granulomateuses. Histologiquement, il existe une fibrose dermique. L'absence de reconnaissance de cette variété de cicatrice expose à un retard thérapeutique [36].

Quoi de neuf à propos des recommandations de 2007?

De nouvelles recommandations ont été publiées en 2015 insistant sur différents points :

- la réduction de la place des antibiotiques locaux;
- la minocycline n'a plus d'indication dans le traitement de l'acné;
- dans les formes d'acné sévère, l'isotrétinoïne peut être proposée en 1^{re} intention;
- il persiste encore des grossesses sous isotrétinoïne : les tests de grossesse sont impératifs;
- l'acné peut donner des dépressions. Il s'agit de cas isolés apparaissant dans les premiers mois de traitement. Il est important de bien informer le patient, les parents et le médecin généraliste. Une consultation mensuelle peut être proposée pendant les 3 premiers mois de traitement;
- le peroxyde de benzoyle peut être proposé chez la femme enceinte pendant toute la grossesse.

Conclusion

L'acné est une pathologie complexe qui peut laisser des cicatrices physiques et psychologiques. Une meilleure connaissance récente des mécanismes physiopathogéniques permet de considérer l'acné comme une pathologie inflammatoire dès le stade infraclinique. L'information du patient et de sa famille sur la pathogénie et les conseils donnés au cours de la consultation, répétés au cours du suivi, permettent d'améliorer la compliance au traitement.

Bibliographie

1. ZEICHNER JA. Inflammatory acne treatment: review of current and new topical therapeutic options. *J Drugs Dermatol*, 2016;15:S11-S16.
2. SAURAT JH. Strategic targets in acne: the comedone Switch in question. *Dermatology*, 2015;231:105-111.
3. KISTOWSKA M, MEIER B, PROUST T *et al.* Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol*, 2015;135:110-8.
4. GOLLNICK HP. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29 Suppl 5 :1-7.
5. AKAZA N, AKAMATSU H, NUMATA S *et al.* Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only Propionibacterium but also Malassezia spp. *J Dermatol*, 2015. doi: 10.1111/1346-8138.13245. [Epub ahead of print]
6. MELNIK BC. Is sebocyte-derived leptin the missing link between hyperseborrhea, ductal hypoxia, inflammation and comedogenesis in acne vulgaris? *Exp Dermatol*, 2016;25:181-182.
7. TAN JK, BHATE K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*, 2015;172 Suppl 1:3-12.
8. MELNIK BC. Western diet-induced imbalances of FoxO1 and mTORC1 signalling promote the sebofollicular inflammation in acne vulgaris. *Exp Dermatol*, 2016;25:103-104.
9. WOLKENSTEIN P, MISERY L, AMICI JM *et al.* Smoking and 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.
10. MEYER K, PAPPAS A, DUNN K *et al.* Evaluation of seasonal changes in facial skin with and without acne. *J Drugs Dermatol*, 2015; 14:593-601
11. YOUNIS S, JAVED Q. The interleukin-6 and interleukin-1A gene promoter polymorphism is associated with pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res*, 2015;307:365-70.
12. ZHANG M, QURESHI AA, FORTNER RT *et al.* Teenage acne and cancer risk in US women: a prospective cohort study. *Cancer*, 2015;121:1681-1687.
13. RAMOS-E-SILVA M, RAMOS-E-SILVA S, CARNEIRO S. Acne in women. *Br J Dermatol*, 2015;172 Suppl 1:20-26.
14. DRÉNO B, THIBOUTOT D, LAYTON AM *et al.* Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1096-1106.
15. DRÉNO B. Treatment of adult female acne: a new challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29 Suppl 5:14-19.

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf dans le cuir chevelu ?

En 2015, beaucoup de nouvelles et beaucoup d'espoirs du côté de la pelade. L'étude française multicentrique en double aveugle *versus* placebo est toujours en cours pour évaluer l'efficacité du méthotrexate dans les pelades sévères avec ou sans prednisone associée, et des inclusions sont encore possibles. Une autre étude française en double aveugle évalue l'efficacité de l'interleukine 2 (IL-2) à faibles doses *versus* placebo. Enfin, et surtout, les espoirs induits par les inhibiteurs de JAK sont confirmés et nous attendons la possibilité de les utiliser soit par voie systémique, soit plus vraisemblablement sous forme topique comme pour le psoriasis. Les financements de la recherche sur la pelade sont plus importants depuis quelques années et, aux États-Unis, la *National Alopecia Areata Foundation* se donne pour but d'obtenir l'AMM pour un traitement efficace des pelades sévères pour l'année 2020.

Le traitement de l'alopecie androgénétique (AAG) repose toujours sur le finastéride et le minoxidil, et le développement des antagonistes de PGD2 (latanoprost et bimatoprost) dans le traitement de l'AAG n'a pas marqué de progrès en 2015.

Enfin, comme tous les ans, il y a peu de progrès dans les alopecies cicatricielles. Il y a en revanche toujours de nombreux articles sur l'alopecie frontale fibrosante (AFF), qui reste très à la mode, mais dont nous ne comprenons pas encore l'étiologie et pour laquelle nous n'avons pas de schéma de traitement validé. La constitution de deux registres – l'un européen, l'autre américain – devrait nous aider

dans la compréhension de cette nouvelle maladie. Une étude anglaise évoque le possible rôle des crèmes solaires et des crèmes de jour contenant des filtres solaires appliquées sur le visage, mais l'AFF est une maladie générale et cette étude reste à confirmer.

Cycle pileaire

Améliorer nos connaissances sur la régulation du cycle pileaire devrait nous aider à mieux traiter les alopecies androgénétiques (**fig. 1**). De nombreuses études de génétique moléculaire ont mis en évidence une douzaine de régions génomiques impliquées dans l'AAG et de nombreux gènes candidats, dont ceux codant pour le récepteur aux androgènes, les histones déacétylases 4 et 9 (HDAC 4 et 9), et la molécule Wnt 10A [1]. La voie Wnt/ β -caténine est connue

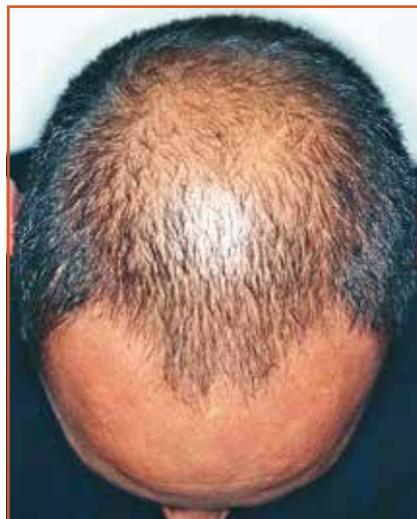
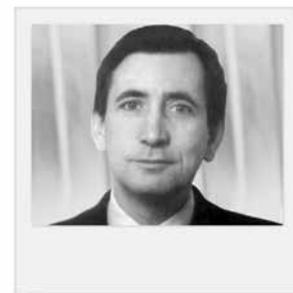


FIG. 1: Alopecie androgénétique masculine stade V dans la classification de Norwood.



→ **P. REYGAGNE**
Centre Sabouraud,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

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.

Une étude génomique interne en cours de publication, comparant un groupe de 15 patients de moins de 35 ans ayant une AAG sévère et précoce (**fig. 2**) et un groupe de 15 patients du même âge sans AAG, confirme, parmi les 184 gènes ayant une expression diminuée, l'inhibition de cette voie Wnt/ β -caténine [2]. Cette étude met également en évidence une diminution de l'activité de gènes codant pour le métabolisme de la vitamine D, pour de nombreuses connexines (*GJA3*, *GJB2*, *GJB6*), de nombreuses kératines (*KRT16*, *KRT26*, *KRT39*, *KRT72*) et



FIG. 2: Alopecie androgénétique précoce et débutante chez un jeune homme de 13 ans.

des protéines associées aux kératines (KRTAPs). TGF- β , pro-opiomélanocortine (POMC), *BMP2*, *BMP8A*, et *FGF18* sont également diminués.

Inversement, parmi les 149 gènes surexprimés, il existe de nombreux gènes de l'inflammation : chaînes d'immunoglobulines, molécules du CMH de classe II, chimiokines et cytokines, gènes de réponse à l'interféron γ et à l'IL-1, enzymes des granules des mastocytes, marqueurs d'activation des cellules B et T, collagènes, métalloprotéases. L'ensemble de ces résultats va permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement ou la prévention des AAG précoces chez l'homme.

Une revue de la littérature s'est intéressée à l'utilisation des analogues des prostaglandines F 2α (PGF 2α) dans leurs possibles nouvelles indications capillaires et cutanées. Les futures indications les plus prometteuses sont les alopecies androgéniques, les alopecies induites par la chimiothérapie et peut-être la pelade [3]. Pour l'instant, trois molécules (travoprost, bimatoprost et latanoprost) ne sont disponibles en France qu'en collyre pour traiter le glaucome. Ces collyres peuvent entraîner une pigmentation de l'iris et des cils, et une trichomégalie. Ils ne sont toujours pas disponibles pour traiter les AAG. Par ailleurs, la biodisponibilité étant moins bonne au niveau du cuir chevelu, il faudra des concentrations supérieures ou des modes de délivrance optimisés (promoteur d'absorption ou liposomes) par rapport aux collyres ophtalmiques actuellement disponibles. Une toute petite étude très critiquable, sans groupe placebo, évoque une possible efficacité du bimatoprost en solution à 0,03 % appliqué 2 fois par jour pendant 3 mois dans des pelades en plaques peu sévères [4].

Actuellement, un nouveau logiciel distribué en France par Vienne Médical et dénommé Trichoscale™ concurrence le classique TrichoScan™ pour la réali-

sation de phototrichogrammes automatiques. Il permet de calculer librement le nombre total de cheveux, le nombre de cheveux anagènes, les diamètres moyens, le nombre de cheveux fins et le nombre d'unités folliculaires sur une surface un peu plus grande que le TrichoScan™. Ce logiciel permet également de réaliser des images standard et des images de dermatoscopie à fort grossissement sans rasage. Ces images, prises sur plusieurs topographies, peuvent être envoyées par Internet à un groupe d'experts en pathologies du cuir chevelu qui portera un diagnostic dermoscopique à distance et rendra un rapport normalisé en quelques jours. Cette prestation facturable peut rendre des services importants aux médecins équipés de ce logiciel et n'ayant pas le temps ou pas les compétences nécessaires pour une interprétation complète des images dermoscopiques du cuir chevelu. Le rapport imprimable accompagné des photos peut être rendu aux patients avec les commentaires du médecin prescripteur.

AAG féminine : un nouveau score de sévérité

Le diagnostic d'AAG féminine (AAGF) est un diagnostic clinique. Le degré de sévérité est apprécié depuis 1977 par la classification de Ludwig, qui évalue l'élargissement d'une raie médiane (Ludwig 1) (**fig. 3**), puis la baisse de densité médiane diffuse modérée (Ludwig 2) (**fig. 4**) ou importante et étendue (Ludwig 3). Cette classification reste grossière et ne permet pas d'apprécier les AAGF débutantes. Une classification plus fine, mais plus compliquée, a alors été proposée par Savin mais n'a pas été vraiment utilisée.

Une classification plus simple en 5 stades appréciant la densité de la raie médiane existe. Cette année, 9 cliniciens européens, américains et australiens bien connus pour leur expertise du cuir



FIG. 3 : Alopecie androgénétique féminine débutante Ludwig 1.



FIG. 4 : Alopecie androgénétique Ludwig 2 en dermatoscopie.

chevelu ont proposé consensuellement l'utilisation d'un indice de sévérité de l'AAGF ou FPHL-SI (*Female pattern hair loss severity index*). Celui-ci prend en compte l'importance de la chute appréciée par le test à la traction (cotée de 0 à 2), la densité médiane selon l'échelle de Sinclair en 5 points (cotée de 0 à 10), la présence de plus de 20 % de cheveux fins en dermatoscopie (cotée 0 ou 5) et le pourcentage d'unités folliculaires à un seul cheveu (coté de 0 à 3). Le FPHL-SI varie de 0 à 20 : pour un score de 0 à 4, l'AAGF est peu probable et, pour un score de 5 à 9, elle est débutante. Ce score

CUIR CHEVELU

peut être intéressant en recherche et il permet un diagnostic précoce d'AAGF avant une baisse de densité visible à l'œil nu, mais il reste trop compliqué pour une utilisation quotidienne [5].

AAGM et finastéride : efficacité et tolérance à long terme

Une cohorte de 903 hommes japonais, dont 801 suivis pendant 5 ans, confirme l'efficacité du finastéride à 1 mg par jour à long terme chez 99,4 % des patients ayant continué le traitement pendant 5 ans [6]. L'efficacité est meilleure – ce que nous savions déjà – dans les stades débutants et lorsque le traitement est initié avant 40 ans. Une étude randomisée chinoise également ouverte et suivant 450 hommes traités par finastéride (n = 160) ou minoxidil 5 % (n = 130), ou l'association des deux (n = 160), met en évidence une amélioration à 1 an respectivement dans 80,5 %, 59 % et 94,1 % des cas [7]. Les effets secondaires ont été peu fréquents : 1,8 % dans le groupe finastéride et 6,1 % dans le groupe minoxidil. En pratique, le finastéride semble supérieur au minoxidil et l'association des deux donne encore un meilleur résultat. En revanche, la comparaison d'un groupe de 30 hommes traités pendant 2 ans par minoxidil et d'un groupe de 100 hommes traités pendant 2 ans par l'association minoxidil et finastéride met en évidence une diminution de la libido, ainsi que des troubles de l'érection et de l'éjaculation, chez 4, 3 et 7 % des patients traités par l'association et chez aucun de ceux traités par minoxidil seul [8]. La principale cause d'arrêt du finastéride dans cette dernière étude reste le manque d'efficacité (11 %), avec seulement 1 arrêt sur 100 patients pour effet secondaire d'ordre sexuel.

Une étude indienne cas-témoins donne des résultats différents : 586 hommes âgés de 18 à 40 ans, traités par finasté-

ride depuis en moyenne 16 semaines, ont rempli un questionnaire permettant de calculer l'IEEF (*International index of erectile function*). Leurs résultats ne sont pas différents de ceux d'un groupe témoin de patients apparentés selon l'âge et consultant pour un autre motif en dermatologie [9].

La persistance d'effets secondaires sexuels et de syndromes dépressifs après l'arrêt du finastéride reste discutée (syndrome post-finastéride), mais les données actuelles demeurent peu convaincantes. Aux États-Unis, entre 1998 et 2013, 577 cas d'effets secondaires sexuels persistants, 39 cas d'idées suicidaires et 6 suicides ont été colligés dans la base de données de la FDA [10]. Cela reste supérieur à la moyenne des cas rapportés avec les autres médicaments de la base, avec un *odds ratio* (OR) de 1,72, donc peu élevé. Cet *odds ratio* peut s'expliquer par les craintes générées par ce traitement qui induisent plus de cas rapportés. Sont également rapportés, sans que l'association soit démontrée, des cas de diabète, de psychose, d'asthénie et de troubles cognitifs [11]. En l'absence de *dechallenge*, de mécanisme physiopathologique précis et de groupe contrôle, nous n'avons actuellement pas d'arguments pour relier ces symptômes au finastéride.

Cancer de la prostate et AAGM : y a-t-il vraiment un lien ?

Quelques études ont signalé une plus grande fréquence du cancer de la prostate chez des patients souffrant de calvitie précoce. Le cancer de la prostate touche en moyenne 1 homme sur 6 aux États-Unis ; 1 homme sur 36 en mourra. Une étude américaine de cohorte a suivi 32 582 hommes âgés de 50 à 76 ans pendant 9 ans. 2 306 cancers de la prostate ont été dépistés sans qu'aucun lien n'ait été retrouvé avec une AAGM, quels que soit la topographie de l'AAGM et son

âge de survenue [12]. Cette étude n'est pas en faveur d'un lien entre cancer de la prostate et AAGM, et nous pouvons donc rassurer nos patients chauves qui nous poseraient la question.

Dutastéride et AAGM : une nouvelle étude

Le dutastéride est un inhibiteur des 5-alpha-réductases de type 1 et 2 approuvé pour le traitement de l'hyperthrophie bénigne de la prostate. Il est 100 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 % contre 65 % pour le finastéride. Plusieurs études ont prouvé son efficacité à des doses de 0,5 mg à 2,5 mg par jour *versus* placebo et *versus* finastéride dans le traitement de l'AAGM, et bien que le dutastéride n'ait pas d'autorisation dans l'AAGM, il est parfois prescrit hors AMM.

L'an dernier, une méta-analyse était en faveur d'un bon rapport bénéfice/risque du finastéride et du dutastéride au cours des AAGM, et plaidait pour l'agrément officiel du dutastéride à la dose de 0,5 mg par jour dans l'indication AAGM. Une étude avait également mis en évidence l'efficacité du dutastéride chez des patients n'ayant pas répondu au finastéride. Cette année, une étude japonaise a suivi, pendant 12 mois, 120 patients hommes âgés de 26 à 50 ans (moyenne 42,5 ans) et traités par 0,5 mg par jour de dutastéride pour une AAGM de stade III à IV dans la classification de Hamilton modifiée par Norwood. Les seuls effets secondaires significatifs étaient d'ordre sexuel. 19 patients (15,8 %) ont rapporté des troubles de l'érection 14 fois et une diminution de la libido 10 fois [13]. Les effets secondaires n'ont jamais motivé l'arrêt du traitement. Chez 6 patients sur ces 19, la symptomatologie a régressé au cours des 52 semaines de poursuite du traitement et, chez les 13 autres, les

symptômes ont totalement disparu dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement.

L'efficacité était au rendez-vous avec un gain de 87 cheveux terminaux de plus de 30 mm de diamètre dans la cible (cercle de 2,54 cm de diamètre) en 6 mois et un gain plus faible de 68 cheveux au 12^e mois. 81 % des patients avaient une repousse photographiquement visible à 6 mois et 85 % à 12 mois, ce qui est un chiffre très important. Au total, cette nouvelle étude clinique plaide pour une bonne efficacité du dutastéride. Cependant, les patients doivent être prévenus de la possibilité d'effets secondaires d'ordre sexuel toujours réversibles dans cette étude, mais qui semblent plus fréquents qu'avec le finastéride. Actuellement, le dutastéride a une AMM en Corée du Sud, mais il n'a pas d'AMM en France pour le traitement de l'AAGM.

Finastéride, dutastéride et alopecie androgénétique féminine

Finastéride et dutastéride n'ont toujours pas d'AMM reconnue pour le traitement de l'AAGF. Quand un de ces deux traitements est prescrit, il semble nécessaire de maintenir le traitement plus de 1 an – 3 ans dans certaines études – pour pouvoir bien juger de l'efficacité. Un antécédent de cancer du sein ou des facteurs de risque familiaux sont des contre-indications. De même, ces médicaments étant tératogènes, ils sont contre-indiqués en cas de grossesse ou de grossesse possible. Actuellement, nous ne pouvons les recommander qu'en cas d'échecs documentés des traitements classiques ou dans le cadre d'études cliniques bien répertoriées.

Dermatoscopie

De nombreux articles confirment l'intérêt diagnostique et pronostique de la der-



FIG. 5 : Dermatoscopie de lupus du cuir chevelu.

matoscopie du cuir chevelu (fig. 5). Une grande étude précise sur 249 patients la sémiologie dermatoscopique des alopecies frontales fibrosantes (AFF) [14]. 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'alopecie temporaire triangulaire congénitale. 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 dermatoscopie permet d'éviter, dans les cas difficiles, des biopsies inutiles ou des traitements de pelade inadaptes [15].

Les vaisseaux torsadés et les vaisseaux en virgules sont davantage observés au cours des dermites séborrhéiques et les vaisseaux en boucles, en bague à chaton, les points rouges et les globules rouges, ainsi que les cheveux cachés sont plus souvent observés au cours du psoriasis [16].

Pelade

1. Physiopathologie

La pelade semble en augmentation ; elle affecte au cours de la vie non plus

1,7 %, mais 2,1 % 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 sa 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. Ces cytokines sont associées essentiellement à une réponse immune de type Th1 (IL-2, IL-8, TNF- α) et sont retrouvées dans les lésions actives de pelade, alors que les cytokines Th2 sont davantage associées aux pelades chroniques ou persistantes (IL-5, IL-10) [17]. 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 d'exploration génétique, d'une part, et grâce à la constitution de larges registres de patients, d'autre part [18].

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 pro-inflammatoires et leurs récepteurs (IL-2, IL-7, IL-15, IL-21, CTLA-4), et ces associations sont autant de cibles thérapeutiques nouvelles parfois partagées avec d'autres maladies auto-immunes. La méta-analyse des deux grosses études du génome entier a permis d'analyser 3 253 cas de pelades et 7 543 sujets témoins. Elle souligne l'importance de HLA-DR, le rôle de la

CUIR CHEVELU

réponse immunitaire, une association avec un polymorphisme du ligand pour le *natural killer cell-activating receptor* (NKG2D). Elle dévoile de nouveaux gènes en rapport avec l'apoptose, TGF- β /Treg, et la voie JAK fait actuellement l'objet de développements thérapeutiques [19].

Les lymphocytes *T-helper* 17 (Th17) et les lymphocytes T régulateurs (Treg) ont également un rôle. Au cours des pelades, les Th17 sont élevés dans le sang circulant et dans le cuir chevelu, surtout si la pelade est active [20]. *B-cell activating factor* (BAFF) régulateur de l'activation des lymphocytes T est probablement impliqué. IL-17, IL-22 et BAFF sont significativement élevés dans le sérum et/ou dans le cuir chevelu de patients peladiques par rapport à des témoins, et il existe une corrélation entre les taux tissulaires d'IL-17 et de BAFF [21]. Il existe également une corrélation positive entre le taux circulant d'IL-17 et la sévérité de la pelade dans deux études différentes [21, 22]. Des inhibiteurs de BAFF ou de l'IL-17 pourraient être efficaces dans le traitement de la pelade.

La pelade est associée à d'autres maladies auto-immunes – thyroïdite auto-immune, vitiligo, polyarthrite rhumatoïde – mais pas avec le diabète de type 1. La recherche d'auto-anticorps anti-îlots de Langerhans est négative [23].

Des mutations d'épissage du gène *UBASH3A* prédisposent à la pelade [24] : *UBASH3A* code pour une protéine qui se lie à la protéine AIF, et modifie le taux d'apoptose au sein des lymphocytes T et des kératinocytes. Des SNP du gène *UBASH3A* sont associés à des maladies auto-immunes comme la polyarthrite ou le vitiligo. Une étude d'exome comparant, sur une population de 135 patients peladiques et de 394 témoins, la fréquence des mutations d'épissage suggère une forte association au risque de pelade (OR = 5 [1,03-26,85]).

2. Traitements classiques

Depuis quelques années, de nombreux cas de pelades induites par les anti-TNF ont été décrits. Tous les anti-TNF sont concernés (infiximab, adalimumab, étanercept). L'évolution est identique avec ou sans arrêt de l'anti-TNF. Plus de 50 % des pelades en plaques de moins de 1 an d'évolution repoussent spontanément sans traitement. L'arrêt de l'anti-TNF ne doit pas être systématique en cas de survenue d'une pelade, et si l'anti-TNF est efficace sur la maladie traitée, son maintien peut se justifier.

L'an dernier, une étude a mis en évidence que la cryothérapie était moins efficace que le propionate de clobétasol à 0,05 % en lotion 1 fois par jour. Cette année, une autre étude met en évidence que la cryothérapie est moins efficace que les injections intralésionnelles d'acétonide de triamcinolone (repousse complète dans 57 % des cas *versus* 23 % en 12 semaines) [25]. Cette étude confirme que la cryothérapie a donc probablement uniquement un effet placebo.

L'acétonide de triamcinolone injectable dilué à 10 mg/mL est plus efficace sur les pelades en plaques peu sévères (1 à 3 plaques) que le valérate de bétaméthasone en crème appliqué 2 fois par jour : 74 % *versus* 47 % de repousses complètes en 12 semaines, sur deux groupes de 113 patients chacun, âgés de 18 à 50 ans [26]. Les réponses sont également obtenues plus rapidement avec l'acétonide de triamcinolone injectable : en moyenne, début de la repousse en $4,13 \pm 2,13$ semaines *versus* $6,14 \pm 0,29$ semaines.

De même, l'acétonide de triamcinolone dilué à 2,5 mg/mL et injecté 3 fois de suite à 3 semaines d'intervalle est plus efficace que les UVB TL01 utilisés 2 fois par semaine pendant 12 semaines : repousse supérieure à 50 % dans 67,5 % des cas *versus* 17,5 % sous UVB TL01. En outre, l'irradiation UVB TL01 ne ren-

force pas l'efficacité de la corticothérapie *in situ* : le taux de repousse supérieure à 50 % est de 62,5 % avec l'association *versus* 67,2 % avec l'acétonide de triamcinolone seul [27].

Enfin, une étude compare différentes concentrations d'acétonide de triamcinolone et des injections de placebo en intra-sujet [28]. La faible concentration de 2,5 mg/mL semble aussi efficace que celles de 5 ou 10 mg/mL, mais une diffusion locale du produit peut modifier les résultats. Actuellement, les doses préconisées varient entre 10 et 2,5 mg/mL. Nous pouvons, dans l'attente d'autres études, recommander des concentrations de 5 mg/mL.

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 [29] : 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). Une revue de la littérature retrouve, entre 1975 et 2015, 41 études et 1 078 patients traités par bolus de corticoïde pour pelade sévère [30]. Tous patients confondus, des repousses complètes sont observées dans 43 % des cas et des repousses partielles dans 22 % des cas. Chez les patients répondeurs, les rechutes sont basses dans la population générale (19 %) mais élevées chez les enfants (70 %). Ici aussi, les meilleurs répondeurs sont les pelades récentes (moins de 6 à 24 mois), les pelades en plaques multiples et les premiers épisodes. Au total, nous pouvons continuer à proposer les bolus aux pelades récentes et sévères en plaques multiples affectant plus de 30 % du cuir chevelu et idéalement lors d'un premier épisode évoluant depuis moins de 6 mois. Ces résultats



FIG. 6 : Pelade ophiasique.



FIG. 7 : Pelade totale.

confirment par ailleurs que les pelades universelles, totales ou ophiasiques, sont de mauvaises indications aux bolus de solumédrol (fig. 6 et 7).

La diphencyprone ou diphenylcyclopropenone et l'ester dibutyle d'acide squarique restent les traitements topiques les plus efficaces dans les pelades sévères [31-33].

Une nouvelle étude rétrospective s'est intéressée au méthotrexate (MTX) associé ou non à des doses faibles ou modérées de corticoïdes [34]. 26 pelades extensives multifocales (n = 9), totales (PT) ou universelles (PU) (n = 17) ont été traitées par méthotrexate seul ou associé à de la prednisone. Une repousse totale est observée chez 58 % des patients (15/26).

Après 3 mois de traitement, les repousses supérieures à 80 % annonciaient une repousse complète, tandis que les repousses inférieures à 30 % étaient associées à un échec thérapeutique. Le principal problème reste la rechute, observée 11 fois sur 15 à la décroissance du traitement.

Chez l'enfant, des doses de méthotrexate de 15 à 25 mg par semaine pendant une durée moyenne de 14 mois n'entraînent des repousses significatives que 5 fois sur 13, avec rechute 3 fois sur 5. Il s'agit donc d'un mauvais résultat à long terme [35].

Une grande étude multicentrique française, randomisée, en double aveugle, coordonnée par le Professeur Pascal Joly, devrait l'an prochain nous donner des résultats plus fiables sur l'intérêt du méthotrexate seul ou associé à de la prednisone à petites doses dans les pelades sévères.

3. De nouveaux espoirs thérapeutiques avec l'IL-2 et les anti-JAK

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

Une étude française multicentrique, en double aveugle *versus* placebo, pilotée par Thierry Passeron, a débuté cette année pour confirmer ou infirmer l'efficacité de l'IL-2 à faibles doses. Chaque patient reçoit une cure de 5 jours d'IL-2 en injections sous-cutanées de 1,5 million UI/jour, ou de placebo, suivie de 4 autres cures aux semaines 3, 6, 9 et 12. L'IL-2 à faible dose agit en stimulant la réponse lymphocytaire T régulatrice (Treg). L'efficacité était modérée dans l'étude pilote préalable puisqu'à 6 mois, 1 patiente n'avait pas de repousse, 3 patientes avaient une repousse inférieure à 25 % et un seul patient avait une repousse de 25 à 49 %. Cependant,

cette étude pilote ne comportait que 4 semaines de traitement au lieu de 5 dans l'étude en cours. 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. L'IL-2 nécessite cependant des administrations en perfusions répétées et cela ne sera envisageable que si le protocole en cours permet des rémissions durables, ce qui n'est pas acquis.

En phase aiguë, l'infiltrat lymphocytaire périlbulbaire responsable de la pelade comporte des lymphocytes T CD8+ NGK2+ peut-être activés par l'IL-15 après activation de la voie des JAK. JAK est une famille de tyrosine kinases inhibant les actions de l'interféron γ . Le blocage de la voie JAK permet une modulation de la réponse immune en inhibant la production de plusieurs cytokines incluant IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 et IL-21, qui sont associées au développement et à l'activité des lymphocytes. Les inhibiteurs de JAK sont efficaces par voie systémique et en topiques pour prévenir et traiter la pelade sur modèle animal. Des inhibiteurs de JAK sont en cours de développement par plusieurs laboratoires pour la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis, et maintenant pour la pelade.

Chez l'homme, deux articles parus en 2014 ont rapporté le succès de deux inhibiteurs de JAK : le citrate de tofacitinib – un inhibiteur de JAK1/3 – a permis la repousse complète d'une pelade sévère chez un patient traité pour un psoriasis du cuir chevelu, et le ruxolitinib (20 mg *per os*, 2 fois par jour) – un inhibiteur de JAK1 et de JAK2 – a permis la repousse presque complète de 3 pelades sévères en 5 mois (une pelade de 80 % du cuir chevelu et 2 pelades de plus de 30 % évoluant depuis plus de 3 mois). Depuis, une nouvelle repousse a été décrite sous citrate de tofacitinib avec amélioration d'une atteinte unguéale [36] et une autre a été décrite sous ruxolitinib [37]. Par la suite, un troisième inhibiteur de JAK 1/2,

CUIR CHEVELU

le baricitinib, a également permis une repousse [38].

Enfin, une étude ouverte non publiée mais rapportée à l'AAD, confirme l'efficacité du citrate de tofacitinib dans les pelades sévères et soulève beaucoup d'espoir. 66 patients peladiques (pelade universelle dans 71 % des cas, totale dans 7,5 %, en plaques dans 17 % et ophiasique dans 4,5 %) ont été traités par citrate de tofacitinib 5 mg 2 fois par jour pendant 3 mois, avec une amélioration médiane du score SALT de 21 % et une amélioration de 50 à 100 % chez 1/3 des patients. Les résultats ne se maintiennent malheureusement pas, avec une rechute en moyenne en 8,5 mois. La tolérance a été bonne, avec cependant quelques infections mineures, quelques élévations des transaminases réversibles à l'arrêt du traitement, mais sans troubles hématologiques ni dyslipidémie. Le ruxolitinib a également permis une repigmentation d'un vitiligo chez un patient ayant un vitiligo et une pelade [39]. Toutefois, les effets secondaires systémiques des anti-JAK en limitent l'utilisation *per os*: possibilité de tuberculose, d'infections opportunistes, sinusites, infections respiratoires, herpès, baisse de l'hémoglobine, des neutrophiles ou des lymphocytes, élévation des transaminases, élévation de la créatinine et dyslipidémie dose-dépendante [40]. En raison de ces effets secondaires, l'Agence européenne des médicaments a émis un avis négatif pour l'AMM du citrate de tofacitinib dans la polyarthrite rhumatoïde [40] et la FDA n'est pas favorable à l'AMM des anti-JAK par voie systémique dans la pelade.

Les formes topiques déjà développées pour le psoriasis sont peut-être une bonne réponse [41]. Une patiente souffrant de pelade universelle a été traitée avec succès par du ruxolitinib en crème à 0,6 %, 2 fois par jour, avec une repousse partielle (10 %) du cuir chevelu et une repousse complète des sourcils en 12 semaines sans toxicité

systémique [42]. Des études complémentaires, avec différentes concentrations et différents inhibiteurs de JAK, sont souhaitables.

Kératoses actiniques du cuir chevelu et du visage : actualités sur le mébutate d'ingénol

Le diagnostic de kératose actinique (KA) (**fig. 8**) est clinique. Une biopsie n'est pas nécessaire. Elle n'est envisagée que s'il existe un doute diagnostique ou une suspicion d'évolution vers un carcinome spinocellulaire, c'est-à-dire devant les signes suivants : lésion épaisse de plus de 1 cm de diamètre, induration, inflammation, ulcération, saignement, extension rapide, douleur à la palpation, persistance ou récurrence après traitement local, ou encore zones à risque (lèvres, dos des mains, oreilles).

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

Sur le visage, une étude ouverte randomisée a comparé la réaction inflammatoire induite localement par le 5-FU à 5 % ou le mébutate d'ingénol (MIG) à 150 µg/g [43]. 100 patients ont été traités sur une zone de 25 cm² soit par le

MIG, 3 jours de suite, soit par le 5-FU, 2 fois par semaine pendant 4 semaines. Les réactions inflammatoires étaient identiques en intensité dans les deux groupes : maximales à J4 et régressives à J15 avec le MIG, maximales à J29 et régressives à J36 avec le 5-FU. Cette étude est en faveur d'une meilleure tolérance du MIG, avec une disparition des effets secondaires locaux en 15 jours. L'œdème des paupières était cependant plus important avec le MIG.

L'utilisation d'un dermocorticoïde très fort, le propionate de clobétasol, 2 fois par jour pendant 4 jours après 3 jours de traitement par MIG pour kératose actinique du visage ou du cuir chevelu, ne diminue pas l'efficacité (taux de succès de 88 % dans les deux groupes avec une majorité de KA de grade 1), mais elle n'améliore pas la tolérance et n'est pas recommandée [44]. Lorsqu'un deuxième traitement de 3 jours par MIG est nécessaire, la réaction inflammatoire induite est moins forte que lors du premier traitement [45].

Une étude de phase I-II s'intéresse à deux concentrations d'une nouvelle forme de mébutate d'ingénol plus stable à la chaleur et utilisable sur de larges surfaces (tout un crâne chauve). Les deux concentrations permettent une disparition de 80 % des kératoses à 8 semaines, ce qui devrait permettre de traiter plus efficacement les champs de cancérisation (poster 3 087 AAD 2016, Washington).

Le MIG n'a pas d'AMM pour le traitement de la maladie de Bowen, mais 3 cas de guérison histologiquement confirmés 4 à 9 semaines après un traitement par MIG [46] viennent s'ajouter à un cas allemand déjà décrit en 2014 [47].

Enfin, le traitement du champ de cancérisation en cas de kératoses actiniques multiples mérite d'être répété 8 semaines après une première cure en cas de persistance des kératoses à 8 semaines. Il mérite également d'être

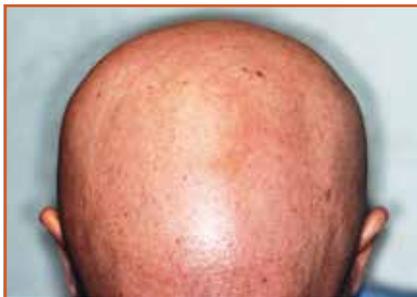


Fig. 8 : Kératoses actiniques.

répété en cas de réapparition de kératose en cours de suivi [48]. Cela permet d'obtenir une disparition complète des kératoses chez 50 % des 340 patients suivis sur 1 an [48].

Alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex

L'alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV) est la première étiologie d'alopécie cicatricielle chez la femme noire et sa prévalence est élevée (autour de 5 % chez les femmes afro-américaines) (fig. 9). Histologiquement, cette alopécie est cicatricielle avec une dense fibrose périfolliculaire, un infiltrat lymphocytaire inconstant, parfois des fusions de follicules, avec une image en lunettes et une dégénérescence prématurée de la gaine épithéliale interne évocatrice bien que non spécifique.

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 [49].



FIG. 9 : Alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex.

Lichen plan pileaire

Le lichen plan pileaire (LPP) (fig. 10) est la première étiologie d'alopécie cicatricielle acquise. Sa prédominance féminine est nette et son traitement reste peu codifié : corticothérapie locale forte ou très forte, injections *in situ*, corticothérapie générale de blocage, doxycycline, tétracycline, hydroxychloroquine pour certains, mycophénolate mofétil, méthotrexate, pioglitazone également pour certains [50]. Le LPP et l'AFF peuvent s'associer à des pelades, vitiligo, problèmes thyroïdiens et lichen plan cutané ou lichen plan vulvaire, exceptionnellement à une hépatite C. Les traitements actuels des LPP restent peu satisfaisants et les rechutes sont habituelles.

Une étude retrospective de 22 patients traités par pioglitazone à 15 mg par jour pendant 10 mois met en évidence une stabilisation dans 72 % des cas, mais aucune rémission complète et des effets secondaires fréquents à type d'œdème des membres inférieurs (50 %) ou de prise de poids (41 %) [50]. La pioglitazone est disponible dans de nombreux pays, mais elle a été retirée du marché en France en raison de possible tumeurs de la vessie chez l'homme.

Une petite étude contrôlée iranienne est décevante sur l'efficacité du mycophénolate mofétil qui, utilisé pendant 6 mois à la dose de 2 g par jour, n'est pas plus efficace que du clobétasol en lotion



FIG. 10 : Lichen plan pileaire chez un homme avec atteinte papuleuse du visage.

à 0,05 % appliqué une seule fois par jour [51]. Cependant, cette étude se base sur l'évolution du score clinique LPPAI (*LPP Assessment Index*), sans compte de cheveux objectif, et le mycophénolate mofétil est probablement plus efficace sur une plus longue durée de traitement. Par ailleurs, le LPP évoluant de façon lente et insidieuse, des études sur 12 mois sont souhaitables.

Les formes pédiatriques de LPP sont exceptionnelles et sont parfois prises au début pour des pelades, car l'hyperkératose péripilaire et les signes fonctionnels sont peu présents dans les formes précoces [52]. Les traitements sont tout aussi difficiles.

Les nouveaux immunomodulateurs biologiques font partie des nouveaux traitements proposés dans le LPP, mais ils ne sont pas encore validés. Cette année, l'ustékinumab essayé pendant 10 mois n'a pas été efficace [53], et l'adalimumab a déclenché un LPP cutané et du cuir chevelu réversible à l'arrêt du traitement chez une jeune fille de 12 ans qui était traitée pour une polyarthrite [54]. Ce LPP induit rentre dans le cadre des réactions paradoxales psoriasiformes, lichénoïdes, eczémateuses ou granulomateuses bien connues avec l'ensemble des anti-TNF- α .

Le LPP étant une maladie auto-immune à médiation lymphocytaire, les nouveaux traitements du lupus méritent d'être essayés en priorité.

Alopécie frontale fibrosante : rôle du soleil, des crèmes solaires et des loisirs ?

Cette année encore, de nombreuses publications ont fait le point sur cette entité avec des enquêtes épidémiologiques. Les cas familiaux font suspecter une étiologie génétique associée peut-être à une étiologie environnementale. On note que les hommes sont plus repré-

CUIR CHEVELU

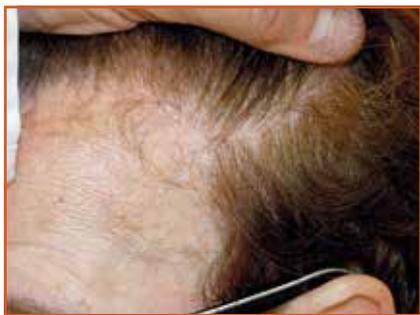


FIG. 11 : Alopécie frontale fibrosante débutante.



FIG. 12 : Alopécie frontale fibrosante, résultat des greffes à 5 ans.

sentés s'il existe des cas familiaux [55] (fig. 11 et 12).

Une étude cas-contrôle anglaise comparant 105 AFF et 100 témoins a mis en évidence une association avec l'utilisation régulière de produits solaires (48 % versus 24 % ; $p < 0,001$), de crèmes de jour ou de crèmes hydratantes (93 % versus 85 %) [56]. Les patients atteints d'AFF ont également des tests épicutanés plus fréquemment positifs aux parfums, à l'hydroperoxyde de linalol et au baume du Pérou, ce qui peut provenir d'une plus grande sensibilisation ou d'une plus grande utilisation de produits cosmétiques. Deux autres associations ont

été mises en évidence : plus de retraitements parmi les AFF (59 % versus 24 % ; $p < 0,001$) et moins d'utilisation d'ordinateurs portables (65 % versus 85 % ; $p < 0,001$). Une petite étude brésilienne a également signalé une utilisation plus importante de crèmes solaires, des réactions d'intolérance plus fréquentes aux cosmétiques et une plus grande photosensibilité comparée à des témoins (86,7 % versus 13,3 %) [57].

Plusieurs hypothèses sont possibles : toxicité d'un filtre solaire, toxicité d'un additif ou excipient, ou simplement plus grande exposition ou plus grande photosensibilité de ces patients. Si toutes les patientes ayant une AFF n'utilisent pas toutes des crèmes solaires, des filtres solaires sont de plus en plus présents dans les crèmes de jour, surtout depuis l'augmentation de l'incidence des AFF. Les études devraient focaliser sur les différents composants des produits appliqués, antisolaires ou non, et quantifier l'importance des expositions solaires antérieures au début de la maladie. Cependant, l'AFF est une maladie générale qui atteint aussi les membres, les aisselles et le pubis, et l'association retrouvée ici avec des crèmes solaires peut relever du hasard et mérite d'être confirmée ou infirmée, et ce d'autant plus que nous avons tous des patientes ne s'exposant pas, n'utilisant pas de crèmes solaires et développant tout de même une AFF...

Le finastéride a été recommandé comme traitement de l'AFF dans de nombreux articles depuis 2007, et encore récemment par Danesh *et al.* [58]. Actuellement, son efficacité est remise en cause par certains, qui voient une amélioration uniquement en cas d'AAG associée, mettent en garde contre une possible augmentation du risque de cancer du sein et ne comprennent pas comment un inhibiteur de 5-alpha-réductase pourrait arrêter un processus inflammatoire auto-immun et faire repousser une alopécie cicatricielle

[59]). D'autres auteurs mettent en avant le côté rassurant des études à long terme chez l'homme et défendent la prescription de finastéride ou de dutastéride en première intention [60], ou répondent qu'il s'agit d'une prescription en deuxième intention en discutant une possible augmentation du risque de cancer du sein [58]. Dans tous les cas, il n'y a pas d'AMM dans cette indication et il faut rester prudent.

Folliculite décalvante : les antibiotiques en première intention

La série rétrospective de 28 cas, rapportée sous forme de poster à l'EADV en 2013, a été publiée en septembre 2015 [61]. Elle est en faveur de l'efficacité de l'isotrétinoïne *per os* au cours de la folliculite décalvante (FD) (fig. 13 et 14). Un *Staphylococcus aureus* était retrouvé dans 89 % des cas et il s'agissait d'hommes dans 84 % des cas. Le seul traitement non suivi de rechute a été l'isotrétinoïne.



FIG. 13 : Folliculite décalvante du cuir chevelu.



FIG. 14 : Folliculite décalvante du cuir chevelu inflammatoire.

tinoïne (9 cas et 0 rechute). L'association rifampicine et clindamycine était suivie de rechutes 9 fois sur 12, la clarithromycine 6 fois sur 9 et la dapsonne 4 fois sur 7. Cependant, les patients traités par l'association rifampicine et clindamycine étaient sans doute les plus sévères et une étude contrôlée reste nécessaire avant de conseiller l'isotrétinoïne en première intention, car les résultats en pratique ne sont pas aussi encourageants.

Il n'y a pas de traitement standardisé de la FD, mais dans notre expérience et dans deux revues rétrospectives – une étude espagnole de 82 cas [62] et une étude canadienne de 23 cas [63] – le traitement de première intention repose sur une antibiothérapie *per os*: doxycycline, tétracycline, minocycline ou céphalexine. En deuxième intention, la ciprofloxacine, la clarithromycine, la dapsonne ou l'association clindamycine et rifampicine sont possibles. Dans la série espagnole, les succès après antibiothérapie prolongée sont de 90 % pour les cyclines, et de 100 % pour l'association clindamycine et rifampicine, mais des rechutes sont observées en moyenne et respectivement 4,6 et 7,2 mois plus tard. Une corticothérapie locale par clobétasol en lotion ou acétonide de triamcinolone en intralésionnel est conseillée par les Canadiens, qui insistent sur le fait qu'il faut parfois plusieurs années avant de pouvoir diminuer, puis arrêter les antibiotiques [63].

En cas d'échec des cyclines, puis d'un autre antibiotique ou d'une association d'antibiotiques en deuxième intention, ou en cas de persistance d'une forme sèche hyperkératosique, une cure d'isotrétinoïne mérite d'être essayée dans la FD, en surveillant que ce traitement n'aggrave pas le développement d'une infection à *Staphylococcus aureus* pouvant être favorisée par l'isotrétinoïne. Les auteurs insistent alors sur une réduction progressive des doses d'isotrétinoïne et un traitement d'entretien au long cours sans en préciser les modalités [61].

Enfin, la photothérapie dynamique (PTD) est peut-être intéressante dans des formes limitées en raison de son action anti-inflammatoire et antibactérienne. Une équipe espagnole rapporte une efficacité 9 fois sur 10 après 4 sessions (MAL 3 heures sous occlusion et lumière rouge 630 nm, 37 J/cm²) à 4 semaines d'écart [64] : l'efficacité persistait plus de 4 mois chez 4 patients avec poursuite des sessions (jusqu'à 13 et 15 sessions pour 2 patients) et à 36 mois une seule fois. D'autres auteurs ne retrouvent pas d'efficacité après 5, 12 et 16 sessions avec la même méthodologie, et rapportent des douleurs et une aggravation. L'intérêt de la PTD reste donc discutable [65, 66]. Dans tous les cas, la PDT n'est ni un traitement constamment efficace, ni un traitement curateur.

Un nouveau regroupement : les pustuloses chroniques folliculocentriques

Les étiologies de la folliculite chronique du cuir chevelu, de la folliculite décalvante (FD), de la folliculite en touffes, de la folliculite fibrosante de la nuque et de la cellulite disséquante du cuir chevelu (CDCC) (*fig. 15*) ne sont pas bien connues, mais ces entités partagent plusieurs caractéristiques incluant des pustules périfolliculaires, une réponse aux antibiotiques et la présence fréquente d'un *Staphylococcus aureus* (SA). Des auteurs coréens proposent de regrouper ces entités sous le terme de pustuloses chroniques folliculocentriques (PCFC) [67].

Parmi les 80 patients ayant développé dans leur hôpital une PCFC, 90 % (n = 72) sont des hommes. Des prélèvements bactériens étaient positifs à SA dans 41,7 % (25/60) des cas prélevés. Les traitements antibiotiques anti-staphylococciques ont amélioré de façon similaire les patients avec ou sans SA, ce qui fait dire aux auteurs que le SA n'est qu'un épiphénomène, que ces maladies



FIG. 15 : Cellulite disséquante du cuir chevelu.

sont peut-être des maladies purement inflammatoires à polynucléaires et que les traitements antibiotiques ne sont actifs que par leur action anti-inflammatoire. Cette théorie n'est pas nouvelle, mais reste controversée et a fait l'objet d'une discussion dans un éditorial des *Annales* [68].

Même si des phénomènes communs peuvent exister entre ces différentes entités, leur regroupement reste artificiel et leur évolution bien différente justifie de continuer à les décrire séparément : les SA sont très inhabituels au cours des CDCC, et le meilleur traitement repose sur l'isotrétinoïne et non pas sur les antibiotiques. Les folliculites chroniques non décalvantes sont plus superficielles que les FD et épargnent la zone du bulbe ; l'efficacité des antibiotiques au cours des FD, en l'absence de SA retrouvé, ne signe pas une action purement anti-inflammatoire mais peut être en rapport avec le rôle de *P. acnes* fréquemment retrouvé dans cette entité [68, 69].

Un autre concept nosologique intéressant est celui de dysbiose de la flore folliculaire, qui pourrait expliquer le développement de l'acné nodulo-kys-

CUIR CHEVELU

tique, de l'hidradénite suppurée, de la CDCC et de la FD. La mise en évidence de biofilms à *P. acnes*, à SA ou à d'autres germes pourrait expliquer la chronicité de ces maladies et l'efficacité transitoire des antibiothérapies [68].

Psoriasis du cuir chevelu : adapter le traitement à l'intensité

Le traitement du psoriasis du cuir chevelu est essentiellement local et repose sur les corticoïdes (**fig. 16**). L'association du dipropionate de bétaméthasone et du calcipotriol permet d'augmenter l'efficacité du traitement local en additionnant les actions complémentaires de ces deux molécules. La compliance du patient est améliorée cette année par la sortie d'un nouvel applicateur qui permet des délivrances précises et un massage localisé sur toutes les zones du cuir chevelu [70]. Cet applicateur a été développé avec la collaboration des professionnels de santé, des médecins prescripteurs et surtout des patients afin de mieux répondre à leurs attentes.

L'aprélimast, un inhibiteur de la phosphodiesterase 4, a démontré son efficacité dans le traitement des psoriasis modérés à sévères. Deux études randomisées, en double aveugle *versus* placebo, mettent en évidence que l'aprélimast à la dose de 30 mg, 2 fois par jour, réduit significativement la sévérité du psoriasis du cuir chevelu. Ce médicament est plus facile d'utilisation que le

méthotrexate, mais il n'est pas certain qu'il soit aussi efficace et sa tolérance digestive nécessite une augmentation progressive des doses. Il est en attente de son prix de remboursement et, lorsqu'il sera disponible, l'aprélimast sera un traitement possible des psoriasis du cuir chevelu répondant mal aux traitements locaux [71]. Par ailleurs, l'aprélimast permet d'éviter l'apparition de pelade sur peau humaine dans des conditions expérimentales et mérite également d'être testé dans des pelades extensives multifocales [72].

Les psoriasis les plus sévères bénéficieront des nouveaux biologiques. L'adalimumab améliore les psoriasis sévères, avec une très bonne action sur le cuir chevelu et une réponse PASI 75 chez 68,5 % et 63,5 % des patients à 12 semaines, avec ou sans psoriasis du cuir chevelu [73]. Le sécukinumab, qui a déjà une AMM mais reste en attente de prix, a démontré une efficacité supérieure à l'étanercept et à l'ustékinumab [74].

Bibliographie

- HEILMANN-HEIMBACH S, HOCHFELD LM, PAUS R *et al.* Hunting the genes in male-pattern alopecia: how important are they, how close are we and what will they tell us? *Exp Dermatol*, 2016;25:251-257.
- MICHEL L, REYGAGNE P, SCALVINO S *et al.* Analyse transcriptomique avec détermination des voies de signalisation moléculaires dans l'alopecie androgénétique. Étude ALOCA Consortium IdF. Poster 182. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2015;142:S590-591.
- 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.
- ZAHER H, GAWDAT HI, HEGAZY RA *et al.* Bimatoprost versus Mometasone Furoate in the Treatment of Scalp Alopecia Areata: A Pilot Study. *Dermatology*, 2015; 230:308-313.
- HARRIES M, TOSTI A, BERGFELD W *et al.* Towards a consensus on how to diagnose and quantify female pattern hair loss – The female pattern hair loss severity index (FPHL-SI). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Dec 17. Doi : 10.1111/jdv.13455 [Epub ahead of print].
- YOSHITAKE T, TAKEDA A, OHKI K *et al.* Five-year efficacy of finasteride in 801 Japanese men with androgenetic alopecia. *J Dermatol*, 2015;42:735-738.
- HU R, XU F, SHENG Y *et al.* Combined treatment with oral finasteride and topical minoxidil in male androgenetic alopecia: a randomized and comparative study in Chinese patients. *Dermatol Ther*, 2015;28:303-308.
- PEREZ-MORA N, VELASCO C, BERMÚDEZ F. Oral Finasteride Presents With Sexual-Unrelated Withdrawal in Long-Term Treated Androgenic Alopecia in Men. *Skinmed*, 2015;13:179-183.
- NARASIMHALU CR. Randomized Questionnaire Based Case-Control Research Study on Evaluation of Sexual Function in Indian Patients Taking Oral Finasteride for Androgenetic Alopecia. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2015;5:231-234.
- ALI AK, HERAN BS, ETMINAN M. Persistent Sexual Dysfunction and Suicidal Ideation in Young Men Treated with Low-Dose Finasteride: A Pharmacovigilance Study. *Pharmacotherapy*, 2015;35:687-695.
- TRAISH AM, MELCANGI RC, BORTOLATO M *et al.* Adverse effects of 5α-reductase inhibitors: What do we know, don't know, and need to know? *Rev Endocr Metab Disord*, 2015;16:177-198.
- ZHOU CK, LITTMAN AJ, LEVINE PH *et al.* Male pattern baldness in relation to prostate cancer risks: an analysis in the VITamins and lifestyle (VITAL) cohort study. *Prostate*, 2015;75:415-423.
- TSUNEMI Y, IRISAWA R, YOSHIE H *et al.* ARI114264 study group. Long-term safety and efficacy of dutasteride in the treatment of male patients with androgenetic alopecia. *J Dermatol*, 2016;2:1-8.
- FERNÁNDEZ-CREHET P, RODRIGUES-BARATA AR, VAÑO-GALVÁN S *et al.* Trichoscopic features of frontal fibrosing alopecia: results in 249 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2015; 72:357-359.
- 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.
- KIBAR M, AKTAN Ş, BILGIN M. Dermoscopic findings in scalp psoriasis and seborrheic dermatitis; two new signs; signal ring vessel and hidden hair. *Indian J Dermatol*, 2015;60:41-45.
- 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; 307:319-331.
- BIAN R, ZLOTOGORSKI A, RAMOT Y. The genetics of alopecia areata: New approaches, new findings, new treatments. *J Dermatol Sci*, 2015;78:11-20.
- BETZ RC, PETUKHOVA L, RIPKE S *et al.* Genome-wide meta-analysis in alopecia



Fig. 16 : Psoriasis du cuir chevelu.

- areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat Commun*, 2015;6:5966.
20. HAN YM, SHENG YY, XU F *et al*. Imbalance of T-helper 17 and regulatory T cells in patients with alopecia areata. *J Dermatol*, 2015;42:981-988.
 21. ELELA MA, GAWDAT HI, HEGAZY RA *et al*. B cell activating factor and T-helper cells: possible synergistic culprits in the pathogenesis of alopecia areata. *Arch Dermatol Res*, 2016;308:115-121.
 22. ATWA MA, YOUSSEF N, BAYOUMY NM. T-helper 17 cytokines (interleukins 17, 21, 22, and 6, and tumor necrosis factor- α) in patients with alopecia areata: association with clinical type and severity. *Int J Dermatol*, 2015. doi: 10.1111/ijd. 12808. [Epub ahead of print]
 23. 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;100:1976-1983.
 24. MALEK I, DESCAMPS V, BENFODDA M *et al*. Des mutations d'épissage du gène UBASH3A prédisposent à la pelade. *Ann Dermatol Venereol*, 2015,142:S428.
 25. AMIRNIA M, MAHMOUDI SS, KARKON-SHAYAN F *et al*. Comparative study of intralesional steroid injection and cryotherapy in alopecia areata. *Niger Med J*, 2015;56:249-252.
 26. DEVI M, RASHID A, GHAFOR R. Intralesional acetone versus topical betamethasone valerate in the management of localized alopecia areata. *J Col Physicians Surg Pak*, 2015 :25 :860-862.
 27. KAUR S, MAHAJAN BB, MAHAJAN R. Comparative Evaluation of Intralesional Triamcinolone Acetonide Injection, Narrow Band Ultraviolet B, and their Combination in Alopecia Areata. *Int J Trichology*, 2015; 7: 148-155.
 28. CHU TW, ALJASSER M, ALHARBI A *et al*. Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:338-340.
 29. SENILA SC, DANESCU SA, UNGUREANU L *et al*. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2015;81:95.
 30. SHREBERK-HASSIDIM R, RAMOT Y, GILULA Z *et al*. A systematic review of pulse steroid therapy for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:372-374.
 31. SUTHERLAND L, LASCHINGER M, SYED ZU, GASPARI A. Treatment of alopecia areata with topical sensitizers. *Dermatitis*, 2015;26:26-31.
 32. PAN R, LIU J, XUAN X, LI B. Chinese experience in the treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *J Dermatol*, 2015;42:220-221.
 33. DURDU M, ÖZCAN D, BABA M, SEÇKİN D. 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; 72:640-650.
 34. ANUSET D, PERCEAU G, BERNARD P *et al*. Efficacy and safety of methotrexate combined with low to moderate dose corticosteroids for severe alopecia areata. *Dermatology*, 2016 Jan 7 [Apub ahead of print].
 35. LUCAS P, BODEMER C, BARBAROT S *et al*. Methotrexate in Severe Childhood Alopecia Areata: Long-term Follow-up. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:102-103.
 36. DHAYALAN A, KING BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Nail Dystrophy Associated With Alopecia Universalis. *JAMA Dermatol*, 2016;152:492-493.
 37. PIERI L, GUGLIELMELLI P, VANNUCCHI AM. Ruxolitinib-induced reversal of alopecia universalis in a patient with essential thrombocythemia. *Am J Hematol*, 2015; 90:82-83.
 38. JABBARI A, DAI Z, XING L *et al*. Reversal of Alopecia Areata Following Treatment With the JAK1/2 Inhibitor Baricitinib. *EBioMedicine*, 2015;2:351-355.
 39. HARRIS JE, RASHIGHI M, NGUYEN N *et al*. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:370-371.
 40. DI LERNIA V, BARDAZZI F. Profile of tofacitinib citrate and its potential in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther*, 2016;10:533-539.
 41. BLUME-PEYTAVI U, VOGT A. Translational Positioning of Janus Kinase (JAK) Inhibitors in Alopecia Areata. *EBioMedicine*, 2015;2:282-283.
 42. CRAIGLOW BG, TAVARES DT, KING BA. Topical ruxolitinib for the treatment of alopecia universalis. *JAMA Dermatol*, December 09,2015. doi :10.1001/jamadermatol.2015.4445. [Epub ahead of print]
 43. SAMORANO LP, TOREZAN LA, SANCHES JA. Evaluation of the tolerability and safety of a 0,015% ingenol mebutate gel compared to 5% 5-fluorouracil cream for the treatment of facial actinic keratosis : a prospective randomized trial. *JEADV 2015*, Poster EADV 2015. Doi : 10.1111/jdv.13063.
 44. ERLENDSSON AM, KARMISHOLT KE, HAAK CS *et al*. Topical clobetasol propionate has no influence on inflammation or efficacy after ingenol mebutate treatment of grade I-III actinic keratoses. Poster. *Annual AAD Congress*. March 20-24, 2015. San Francisco, USA.
 45. GARBE K, BASSET-SEGUIN N, POULIN Y *et al*. Safety of follow-up field application of ingenol mebutate 0,015% gel for actinic keratoses on face and scalp. Poster 604. *73rd Annual AAD Congress*. March 20-24, 2015. San Francisco, USA.
 46. BRAUN SA, HOMEY B, GERBER PA. Successful treatment of Bowen disease with ingenol mebutate. *Hautarzt*, 2014;65:848-850.
 47. SALLERAS REDONNET M, QUINTANA CODINA M. Ingenol mebutate gel for the treatment of Bowen's disease: a case report of three patients. *Dermatol Ther*, 2016. doi: 10.1111/dth.12344. [Epub ahead of print]
 48. GARBE C, BASSET-SEGUIN N, POULIN Y *et al*. Efficacy and safety of follow-up field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate 0-015% gel: a randomized, controlled 12-month study. *Br J Dermatol*, 2016;174:505-513.
 49. 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.
 50. MESINKOVSKA NA, TELLEZ A, DAWES D *et al*. The use of pioglitazone in the treatment of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:355-356.
 51. LAJEVARDI V, GHODSI SZ, GOODARZI A *et al*. Comparison of systemic mycophenolate mofetil with topical clobetasol in lichen planopilaris: a parallel-group, assessor- and analyst-blinded, randomized controlled trial. *Am J Clin Dermatol*, 2015; 16:303-311.
 52. CHRISTENSEN KN, LEHMAN JS, TOLLEFSON MM. Pediatric lichen planopilaris: clinicopathologic study of four new cases and a review of the literature. *Pediatr Dermatol*, 2015;32:621-627.
 53. WEBSTER G. Failure of lichen planopilaris to respond to ustekinumab. *Dermatol Online J*, 2015;21. pii: 13030/qt30z76472.
 54. JAYASEKERA PS, WALSH ML, HURRELL D *et al*. Case report of lichen planopilaris occurring in a pediatric patient receiving a tumor necrosis factor α inhibitor and a review of the literature. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:e143-146.
 55. 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.
 56. ALDOORI N, DOBSON K, HOLDEN CR *et al*. Frontal Fibrosing Alopecia - Possible Association with Leave-on Facial Skin Care Products and Sunscreens; A Questionnaire Study. *Br J Dermatol*, 2016. doi:10.1111/bjd.14535. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26987767.
 57. GAVIOLI CFB, LÓTA PR, AVELAR AMA *et al*. "Frontal Fibrosing Alopecia Etiology: Do Environmental and Behavioral Factors Play a Role?". 9th World Congress of Hair Research. Miami, Florida. 18-21 November, 2015.
 58. DANESH MJ, MURASE JE. Further research needed if finasteride is to become standard of care for frontal fibrosing alopecia (FFA). *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e75.

CUIR CHEVELU

59. TZIOTZIOS C, FENTON DA, STEFANATO CM *et al.* Finasteride is of uncertain utility in treating frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e73-74.
60. VAÑO-GALVÁN S, SACEDA-CORRAL D, ALONSO-CASTRO L *et al.* Antiandrogenic drugs, a therapeutic option for frontal fibrosing alopecia patients. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e77.
61. 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;29:1816-1821.
62. VANO-GALVAN S, MOLINA-RUIZ AM, FERNANDEZ-CREHUET P *et al.* Folliculitis decalvans: a multicentre review of 82 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1750-1757.
63. BUNAGAN MJ, BANKA N, SHAPIRO J. Retrospective review of folliculitis decalvans in 23 patients with course and treatment analysis of long-standing cases. *J Cutan Med Surg*, 2015;19:45-49.
64. MIGUEL-GOMEZ L, VANO-GALVAN S, CARRILLO-GIJON R *et al.* Treatment of folliculitis decalvans with photodynamic therapy: Results in 10 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:1085-1087.
65. BURILLO-MARTINEZ S, MARONAS-JIMENEZ L, PALENCIA-PEREZ SI *et al.* Failure of photodynamic therapy (PDT) in 3 patients with folliculitis decalvans. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e69-70.
66. MIGUEL-GOMEZ L, VANO-GALVAN S, PEREZ-GARCIA B. Reply: Treatment of folliculitis decalvans with photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e71.
67. LEE AH, CHO SY, YAM TS *et al.* Staphylococcus aureus and chronic folliculocentric pustuloses of the scalp – cause or association? *Br J Dermatol*, 2016. doi: 10.1111/bjd.14518. [Epub ahead of print].
68. MATARD B. [Scalp folliculitis: Dissequans or decalvans?]. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:629-632.
69. JAHNS AC, LUNDSKOG B, NOSEK D *et al.* Microbiology of folliculitis decalvans: a histological study of 37 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1025-1026.
70. RASMUSSEN G, BECH LL, NIELSEN TW. An Applicator Delivery System for Fixed-Combination Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Topical Suspension (Gel): Innovating Psoriasis Vulgaris Treatment Through Patient Collaboration. *Dermatol Ther*, (Heidelb). 2015;5:235-246.
71. RICH P, GOODERHAM M, BACHELEZ H *et al.* Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:134-142.
72. 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.
73. THAÇI D, UNNEBRINK K, SUNDARAM M *et al.* Adalimumab for the treatment of moderate to severe psoriasis: subanalysis of effects on scalp and nails in the BELIEVE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:353-360.
74. RYOO JY, YANG HJ, JI E *et al.* Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Secukinumab for the Treatment of Plaque Psoriasis. *Ann Pharmacother*, 2016. pii: 1060028015626545. [Epub ahead of print]

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



Limite la perte insensible en eau

Apporte des humectants spécifiques de l'ongle

Restaure la souplesse et la bonne cohésion des cellules de l'ongle

Une action stimulante sur le lit unguéal

NOVOPHANE

CRÈME DES ONGLES



UNE CRÈME NOURRISSANTE ET HYDRATANTE

POUR LES ONGLES SECS, CASSANTS ET IRRÉGULIERS

www.labo-acm.com

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE ACM – Impasse Passoir – 92110 Clichy – France – tél : +33 (0) 1 47 37 80 79 – info@labo-acm.com



L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf en pathologie unguéale ?

Pas de très grandes découvertes, mais certaines remarques utiles méritent d'être présentées au cours de cette *Année thérapeutique*.

Tumeurs

Chez une Mexicaine de 80 ans, un ongle de gros orteil en corne de bélier, succédant à un traumatisme survenu deux années auparavant, s'accompagnait d'une masse immobile et infiltrée de $4 \times 3 \times 2$ cm. Il existait une hyperpigmentation proximale de la tablette. Après excision totale de la tumeur, l'histologie a révélé un onychomatricome géant dont il n'existait que deux autres observations dans la littérature [1].

L'onychomatricome est une tumeur fibro-épithéliale principalement d'origine matricielle. Ses caractères histopathologiques diffèrent selon les sections proximales et distales. Les auteurs ont fait une reconstitution spatiale tridimensionnelle de la tumeur pour la différencier des autres tumeurs de l'appareil unguéal. Les marqueurs CD34 et CD99 se sont avérés particulièrement utiles pour différencier l'onychomatricome [2].

L'étude d'une série de 34 cas a permis à l'équipe lyonnaise du professeur Luc Thomas de démontrer que l'association de critères diagnostiques cliniques et de quelques nouveaux signes dermoscopiques pouvait améliorer le diagnostic préopératoire de cette tumeur relativement rare. Les critères retenus par les auteurs sont les suivants : lignes leuconychiques longitudinales parallèles, lésions aux bords parallèles, hématomes filiformes, globules foncés, dépressions

ponctuées et, enfin, épaissement du bord libre [3] (*fig. 1A et B*).

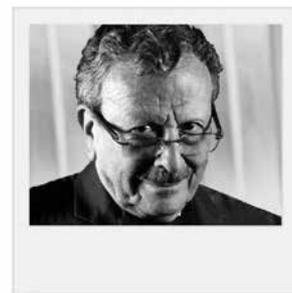
Comme traitement de l'onychomatricome, l'excision tangentielle de la tumeur matricielle semble la technique préférable pour prévenir les dystrophies unguéales, bien que l'excision risque d'être incomplète. Par conséquent, la technique micrographique de Mohs a été utilisée pour ôter l'onychomatri-



FIG. 1A : Onychomatricome, face dorsale.



FIG. 1B : Même ongle, face ventrale.



→ R. BARAN

Centre de diagnostic et traitement des maladies des ongles, CANNES.
Institut Gustave Roussy, VILLEJUIF.

come avec un minimum de perte tissulaire normale tout en prévenant les récurrences [4].

Après une infection staphylococcique cutanée, Amarouch *et al.* [5] ont observé l'apparition d'un fibrokératome digital.

Les tumeurs glomiques sont peu fréquentes aux doigts. Un faible nombre de cas multifocaux ont été publiés, la plupart en relation avec un désordre génétique. Yuen *et al.* [6] rapportent le cas de tumeurs glomiques multifocales de la même main chez un patient atteint de neurofibromatose de type I.

L'angiokératome pseudo-lymphomateux acral de l'enfant (APACHE) est une entité très rare survenant au niveau des extrémités chez les patients de sexe féminin. McFaddin *et al.* [7] décrivent pour la première fois une infiltration linéaire de papules et de nodules sur un index avec onychodystrophie.

Les tumeurs sous-unguéales de l'*incontinentia pigmenti* (IP) sont fort rares. Elles sont souvent étiquetées EOA (espèces oxygénées activées) ou kératoacanthomes. Une diminution de l'activité NF-kB chez les patients atteints d'IP suggère que le risque d'EOA spinocellulaire est accru [8].

PATHOLOGIE UNGUÉALE



FIG. 2: Maladie de Bowen polydactylique.

Parmi 43 malades traités pour des carcinomes épidermoïdes de l'appareil unguéal, Ormerod et de Berker [9] ont traité 7 patients immunodéprimés. Ces derniers présentaient une atteinte polydactylique (fig. 2), ainsi que des rechutes plus fréquentes au site initial et sur d'autres sites. Ces constatations permettent d'envisager des biopsies plus précoces pour des dystrophies unguéales chez les sujets immunodéprimés et une surveillance prolongée.

Arunachalam *et al.* [10] donnent le nom de "signe du triangle" à l'expansion proximale de la pigmentation d'un mélanome précocement invasif où la mélanonychie distale de la tablette s'avère plus étroite, ce que nous avons tous remarqué!

L'étude peropératoire des caractères dermoscopiques de la matrice unguéale et du lit dans 5 observations de mélanonychie longitudinale indique l'existence de différences histopathologiques par rapport aux descriptions précédentes qui ne sont pas parfaites pour aider le clinicien. Ainsi, un patron irrégulier peut être observé dans les *nævi* mélanocytaires bénins et dans le *nævus* bleu. Un patron globulaire peut définir une nouvelle variété correspondant seulement à des mélanophages. En fait, le faible nombre d'examen rapportés par les auteurs n'est pas de taille à modifier réellement nos connaissances actuelles sur l'intérêt de la dermoscopie [11].

Le mélanome de l'appareil unguéal de l'enfant à peau claire est une éventua-

lité exceptionnelle. Un enfant de 9 ans, d'origine italienne, est montré par ses parents parce qu'ils ont remarqué l'élargissement d'une bande pigmentée apparue à l'âge de 2 ans et dont l'expansion a diffusé sur toute la tablette. La dermoscopie montrait un espacement irrégulier et une absence d'homogénéité de la couleur des bandes. Une extension de la pigmentation attestait la présence d'un signe de Hutchinson. Une biopsie au *punch* de 3 mm de la partie interne de la matrice distale montrait un désordre architectural de la basale et des atypies mélanocytaires imposant aux auteurs le diagnostic de mélanome *in situ* et l'ablation de l'appareil unguéal suivi d'une cicatrisation de seconde intention [12].

Onychomycoses

L'infection à *Fusarium* spp. complique principalement les cancers hématologiques et les greffes de moelle. Plaies, ulcérations digitales, onychomycoses et paronychies sont les portes d'entrée classiques. Un traitement précoce chez des sujets immuno-compromis et chez des diabétiques est d'importance cruciale. La forme disto-latérale est la plus fréquente ainsi que la paronychie. L'itraconazole et la terbinafine ne sont que partiellement efficaces [13].

Les mélanonychies fongiques sont rares. Elles tirent leur intérêt de la nécessité d'éliminer les différentes causes de mélanonychie. On se souviendra surtout qu'habituellement, contrairement au mélanome, la tache noire est plus large dans la région distale que dans la portion proximale de la tablette [14].

On sait que dans la forme endonyx, classiquement à *T. soudanense* et *T. violaceum*, le champignon envahit exclusivement la tablette unguéale en respectant le lit. *T. tonsurans* s'est également trouvé impliqué. Dans cette variété d'onychomycose, l'absence d'une forte immunité locale et la limitation de la

pénétration médicamenteuse expliquent l'échec thérapeutique. Il en résulte la nécessité d'une triple association thérapeutique avec avulsion chimique ou chirurgicale de l'ongle, voire photothérapie dynamique (6 mois à 2 semaines d'intervalle) [15].

L'onychomycose endonyx s'est encore enrichie d'une étiologie supplémentaire avec le *T. rubrum*, qui détient maintenant tous les records, car il peut se rencontrer dans toutes les variétés cliniques d'onychomycose. Les auteurs estiment qu'il sera sage de proposer un traitement associant antifongiques topiques et systémiques ainsi que mécaniques (avulsion) ou photodynamiques [16].

L'étude de Gupta *et al.* [17] sur la prévalence des onychomycoses à dermatophytes (fig. 3) chez les patients à risque est intéressante. Alors qu'elle se situe dans la population générale à 3,22 %, elle est de 0,14 % chez l'enfant; 10,28 % chez le vieillard; 8,75 % chez le diabétique; 10,22 % dans le psoriasis; 10,40 % chez les sujets VIH +; 11,93 %



FIG. 3: Onychomycose disto-latérale, forme hyperkératosique.

parmi les patients sous dialyse et 5,17 % chez les transplantés rénaux.

Le laser sera un jour un traitement efficace des onychomycoses, mais il s'agit encore d'une technologie dans l'enfance. La FDA ne l'accepte jusqu'ici que pour ses effets cosmétiques. Comme il existe de nombreuses variétés de lasers, la FDA prépare actuellement des guides pour les essais cliniques ultérieurs qui permettront un jour de gagner la guerre que nous menons contre les onychomycoses [18].

Dans une étude pseudo-comparative sur les onychomycoses, El-Tatawy *et al.* ont montré que le laser Nd:YAG était une méthode sans risque et efficace, offrant une amélioration importante au bout de 6 mois, avec 80 % de cultures négativées – alors que les patients sans terbinafine locale avaient toujours une culture positive – d'où l'intérêt du laser chez le vieillard, les sujets immunodéprimés ou ceux souffrant d'une hépatopathie [19].

Parmi les malades HIV atteints de dermatophytose, *T. rubrum* est le plus fréquemment isolé [20].

El-Komy et Samir [21] rapportent un travail concernant 8 femmes atteintes de paronychie chronique ancienne sur 11 doigts depuis 6 à 24 mois et qui ont reçu 2 à 5 séances de laser Nd:YAG. Les résultats sont pauvres : un seul doigt a guéri complètement. Les autres doigts ont cependant montré une importante amélioration.

Simmons *et al.* [22] estiment, avec raison, que la difficulté majeure du traitement des onychomycoses provient d'une pénétration insuffisante de la substance photosensibilisante au cours de la photothérapie dynamique (PDT). Ils proposent donc un pré-traitement à l'urée (au minimum à 20 %) des ongles infectés pour améliorer la pénétration de l'acide aminolévulinique (ALA) ou du méthyl aminolévulinate (MAL). Une

micro-abrasion fait également l'affaire, tout comme l'avulsion unguéale totale. Les traitements par PDT sont bien tolérés malgré une légère douleur transitoire et une sensation de brûlure avec érythème.

L'utilisation de bleu de méthylène et de toluidine bleue au cours d'un traitement photodynamique d'onychomycose a permis aux auteurs d'obtenir une bonne réponse chez 53 des 62 patients traités, sans douleur ni brûlure. La guérison totale n'a toutefois été obtenue que chez 28 d'entre eux [23].

Mehra *et al.* [24] proposent une alternative aux traitements antifongiques traditionnels : une chimiothérapie photodynamique dont un agent photosensibilisant irradié produit des molécules d'oxygène singulet susceptibles de détruire des pathogènes sans dommage pour les cellules humaines. Les auteurs ont utilisé à cet effet 1 mL de toluidine bleue 0 et un LED classique pour vérifier leur action sur *T. rubrum*. Le résultat a semblé prometteur.

Helou *et al.* [25] attirent notre attention sur le risque que représente une anesthésie locale avant le traitement au laser Nd:YAG pour onychomycose à propos de 2 cas. Le malade, qui ne ressent pas la sensation de chaleur ou même de simple inconfort, se retrouve le lendemain avec une douleur excruciante, un œdème avec érythème, suintement et sensation de brûlure.

Moutran *et al.* [26] décrivent une complication survenue à la suite du traitement d'une onychomycose par un laser Nd:YAG (1064 nm) chez une diabétique de 64 ans. Les 20 ongles sans paronychie associée furent traités par deux traitements séquentiels (l'un horizontal, l'autre vertical) ; une bordure cutanée de 2-3 mm subit le même traitement. L'énergie du *pulse* s'élevait à 200 mJ. En l'absence de manifestation douloureuse, deux passages séquentiels additionnels furent effectués. Deux jours plus

tard, les orteils présentèrent un œdème insensible, mais deux semaines après le traitement survinrent des lésions nécrotiques. Les pouls étaient palpables des deux côtés. Malgré une antibiothérapie par amoxicilline, clavulamate et ciprofloxacine après qu'un *Staphylococcus aureus* ait confirmé sa sensibilité aux deux antibiotiques, les lésions des orteils s'améliorèrent sauf ceux des deux gros orteils qu'il fallut amputer : la patiente présentait une neuropathie diabétique qui l'empêchait de ressentir la douleur et la brûlure.

Essayed *et al.* [27] ont réalisé un travail échographique intéressant portant sur 100 patients répartis en trois groupes : le premier groupe comportait 25 sujets atteints de psoriasis unguéal du pouce, le deuxième 25 sujets présentant une onychomycose du pouce et le troisième 50 sujets témoins. L'épaisseur de l'ongle était de $0,80 \pm 0,14$ mm dans le groupe 1, de $0,77 \pm 0,21$ mm dans le groupe 2 et de $0,61 \pm 0,09$ mm dans le dernier groupe. L'épaisseur du lit était de $2,05 \pm 0,32$ dans le psoriasis, de $2,13 \pm 0,32$ dans l'onychomycose et de $1,74 \pm 0,23$ dans le groupe témoin. Le psoriasis unguéal préserve l'aspect bilamellaire de la tablette. En revanche, l'onychomycose montre sa disparition dans la région proximale, un œdème du repli sus-unguéal, ainsi qu'un raccourcissement de la distance entre la zone proximale de la tablette et l'interphalangienne distale.

Effets adverses des thérapies anticancéreuses

Le traitement des paronychies induites par les inhibiteurs de la tyrosine kinase est d'abord préventif : double paire de gants pour tous les travaux en milieu humide et ongles courts selon Califano *et al.* [28]. Les effets adverses apparaissent 1 à 6 mois après le début des soins. Au cours du grade I, les corticoïdes puissants, l'eau chaude et le vinaigre blanc sont recommandés. Lors du grade II,

PATHOLOGIE UNGUÉALE

les bains ou les compresses vinaigrées doivent être associés à des corticoïdes très puissants. Les crayons de nitrate d'argent à 10 % sont utilisés tous les 8 jours pour détruire le tissu de granulation. Au stade III, on arrête le traitement systémique jusqu'à l'obtention d'une amélioration rétablissant le stade II.

L'imatinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase, a révolutionné le traitement de nombreux cancers (présence du chromosome de Philadelphie, leucémie myéloïde chronique, tumeurs gastro-intestinales stromales, etc.). Si les manifestations cutanées secondaires sont fréquentes, il existe de très rares observations de pigmentation unguéale isolée.

Das *et al.* [29] rapportent un cas de mélanonychie transversale des doigts et des orteils où la pigmentation était toutefois relativement moins foncée. Le mécanisme de cette pigmentation reste obscur. Un mécanisme moléculaire a néanmoins été proposé : parmi les cibles de l'imatinib, le C-Kit est normalement exprimé dans les cellules basales et les mélanocytes. L'imatinib intervient dans la fonction de celui-ci, ce qui conduit à une stimulation des mélanocytes de la portion visible de la matrice distale.

Callander et Jong [30] ont constaté la présence d'une coloration brune des ongles de la main gauche chez un patient qui appliquait depuis 1 mois un topique au 5-fluorouracile (5-FU) avec sa main droite. L'interrogatoire a permis de comprendre ce paradoxe : le patient, âgé de 68 ans, dormait sur le côté droit, la main gauche calée sous la joue droite.

Une rare observation de mélanonychie transversale des 10 ongles des mains a été décrite par Baumert *et al.* [31] après un traitement radiothérapique à faibles doses pour une arthrite douloureuse des mains : 1 Gy \times 6, à raison de 2 \times semaine, avec un total de 6 Gy avec forte énergie de 6 MV en provenance d'un accélérateur photonique. La pénétration de chaque

dose était de 1,5 cm de profondeur. Un mois après le traitement, tous les ongles étaient barrés de bandes foncées transversales. La littérature ne révèle que 7 autres cas témoignant de cette réaction après une radiothérapie dont la dose peut être aussi faible que 1,39 Gy.

Divers

On sait que les ongles peuvent accumuler des substances pour de longues périodes et qu'ils apportent ainsi une information rétrospective concernant la présence de substances chimiques diverses : amphétamines, cocaïne, opiacés, éthyl glucuronide, kétamine et phéncyclidine, sédatifs, antipsychotiques, stéroïdes, antifongiques. Parmi les médicaments, ceux qui accélèrent la pousse des ongles sont – en particulier pour Cappelle *et al.* [32] – la biotine, la terbinafine, l'itraconazole et le fluconazole. Parmi ceux qui ralentissent la croissance unguéale, citons le méthotrexate et l'azathioprine.

Selon Rajkomer *et al.* [33], des allergènes nouveaux à visée unguéale responsables d'une dermatite de contact allergique, comprenant l'anhydride phtalique et l'acide adipique, sont devenus les causes les plus communes d'allergie au vernis à ongles comparativement à la résine tosylamide formaldéhyde.

Montgomery et Wilkinson [34] insistent sur la nécessité de tester les acrylates aussi bien chez les professionnels que chez leurs clients atteints d'eczéma du visage et/ou des mains. Si un test au 2-HEMA est utile, les auteurs suggèrent d'utiliser toute la série des acrylates pour déceler l'allergie de tous les patients.

Imadojemu et Rubin [35] ont redécouvert l'intérêt des injections intralésionnelles dans le repli sus-unguéal des syndromes xanthonychiques, un traitement déjà préconisé par Abell et Samman en 1973... Ils se sont même montrés très

inspirés en ajoutant, 10 mois après l'amélioration observée, le fluconazole (que nous avons proposé en 2010 avec Luc Thomas pour accélérer la croissance unguéale) après avoir gavé le patient de vitamine E.

Bibliographie

1. SARANYA M, SARITHA M, KARTHIKEYAN K. Ram's horn nail – giant onychomatricoma treated by complete surgical excision: A rare report. *Indian J Dermatol*, 2015; 60:523.
2. POOJARY SA, HALWAI V. A tumor hidden beneath the nail plate: report of a rare case of onychomatricoma with three-dimensional histopathological analysis and immunohistochemical study. *Indian J Dermatol*. DOI: 10.413/0019-5154.152569.
3. LESORT C, DEBARBIEUX S, DURU G *et al.* Dermoscopic features of onychomatricoma. A study of 34 cases. *Dermatology*, 2015;231:177-183.
4. GRAVES MS, ANDERSON JK, LeBLANC KG. Utilization of Mohs Micrographic surgery in a patient with onychomatricoma. *Dermatol Surg*, 2015;41:753-755.
5. AMAROUC H, AITOURGHOU M, RAMLI I *et al.* Post-staphylococcal acquired digital fibrokeratoma: a new case. *Presse Med*, 2015;44: 843-845.
6. YUEN J, BAVAN L, GRAHAM A. A rare case of multiple subungual glomus tumours in a neurofibromatosis type I patient. *Hand Surg*, 2015;20:159-160.
7. McFADDIN C, GREENE J, PAREKH P. Linear acral pseudolymphomatous angiokeratoma of children with associated nail dystrophy. *Dermatol Online J*, 2015;21. pii:13030/qt9kt5z5gw.
8. PENA ZG, BREWER JD. Multiple subungual squamous cell carcinomas in a patient with Incontinentia Pigmenti. *Dermatol Surg*, 2014;40:1159-1161.
9. ORMEROD E, DE BERKER D. Nail unit squamous cell carcinoma in people with immunosuppression. *Br J Dermatol*, 2015; 173:701-712.
10. ARUNACHALAM M, TAGHIPOUR K, ESDALE B. The 'triangle' sign – an important dermoscopic feature of early invasive nail unit melanoma. *Br J Dermatol*, 2015;173 (suppl S1):98.
11. GÖKTAY F, GÜNES P, YASAR S *et al.* New observations of intraoperative dermoscopic features of the nail matrix and bed in longitudinal melanonychia. *Int J Dermatol*, 2015;54:1157-1162.
12. BONAMONTE D, ARPAIA N, CIMMINO A *et al.* In situ melanoma of the nail unit pre-

- senting as a rapid growing longitudinal melanonychia in a 9-year-old white boy. *Dermatol Surg*, 2014;40:1154-1157.
13. RANAWAKA RR, NAGAHAWATTE A, GUNASEKARA TA. Fusarium onychomycosis: prevalence, clinical presentations, response to itraconazole and terbinafine pulse therapy, and 1-year follow-up in nine cases. *Int J Dermatol*, 2015;54:1275-1282.
 14. GARCIA C, ARENAS R, VASQUEZ DEL MERCADO E. Subungual black onychomycosis and melanonychia striata caused by *Aspergillus niger*. *Skin Med*, 2015;13:154-156.
 15. BUNYARATAVEJ S, BUNYARATAVEJ S, MUANPRASART C *et al*. Endonyx onychomycosis caused by *Trichophyton tonsurans*. *IJDVL*, 2015;81:390-392.
 16. MULVANEY PM, TELANG GH, JELLINEK N. *Trichophyton rubrum* endonyx onychomycosis resistant to standard oral and topical therapies. *Dermatology Online J*, 2015;21.pii:13030/qt3jb3t80q.
 17. GUPTA AK, DAIGLE D, FOLEY KA. The prevalence of culture-confirmed toenail onychomycosis in at-risk patient populations. *JEADV*, 2015;29:1039-1044.
 18. GUPTA AK, SIMPSON FC, HELLER DF. The future of lasers in onychomycosis. *J Dermatol Treat*, 2016;27:167-172.
 19. EL-TATAWY RA, ABD EL-NABY NM, EL-HAWARY EE *et al*. A comparative clinical and mycological study of Nd:YAG laser versus topical terbinafine in the treatment of onychomycosis. *J Dermatol Treat*, 2015;26:461-464.
 20. COSTA JE, NEVES RP, DELGADO MM *et al*. Dermatophytosis in patients with human immunodeficiency virus infection: Clinical aspects and etiologic agents. *Acta Trop*, 2015;150:111-115.
 21. EL-KOMY MH, SAMIR N. 1064 Nd:YAG laser for the treatment of chronic paronychia: a pilot study. *Lasers Med Sci*, 2015;30:1623-1626.
 22. SIMMONS BJ, GRIFFITH RD, FALTO-AIZPURUA LA *et al*. An update on photodynamic therapies in the treatment of onychomycosis. *JEADV*, 2015;29:1275-1279.
 23. TARDIVO JP, WAINWRIGHT M, BAPTISTA M. Small scale trial of photodynamic treatment of onychomycosis in São Paulo. *J Photochem Photobiol Biol*, 2015;150:66-68.
 24. MEHRA T, SCHALLER M, WALKER B *et al*. Efficacy of antifungal PACT in an in vitro model of onychomycosis. *JEADV*, 2015;29:86-90.
 25. HELOU J, KORKOMAZ J, HABER R *et al*. Laser treatment of onychomycosis: beware of ring block anesthesia! *Lasers Med Sci*, 2015;30:2399-2400.
 26. MOUTRAN R, MAATOUK I, HELOU J. Diabetic neuropathy and Nd:YAG (1064 nm) laser for onychomycosis: be careful. *JEADV*, 2015;29:1239-1240.
 27. ESSAYED SMA, AL-SHATOURI MA, ALLAH YSN *et al*. Ultrasonographic characterization of the nails in patients with psoriasis and onychomycosis. *Egyptian J Radiol Nucl Med*, 2015;46:733-739.
 28. CALIFANO R, TARIQ N, COMPTON S *et al*. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR Tyrosine kinase inhibitors in the UK. *Drugs*, 2015;75:1335-1348.
 29. DAS A, PODDER I, KUMAR D *et al*. Imatinib-induced transverse melanonychia: an unusual presentation. *Indian J Dermatol*, 2015;60:412-413.
 30. CALLANDER J, JONG C. An unexpected side-effect of topical 5-fluorouracil. *Br J Dermatol*, 2015;173(suppl S1)BC06: 86-89.
 31. BAUMERT BG, WODARSKI C, KLEIN C. Transverse melanonychia induced by radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2015;114:282-283.
 32. CAPPELLE D, YEGLES M, NEELS H *et al*. Nail analysis for the detection of drugs of abuse and pharmaceuticals: a review. *Forensic Toxicol*, 2015;33:12-36.
 33. RAJKOMAR V, STREET G, MANNION J *et al*. Nail varnish allergens, one step forward, two steps back? *Br J Dermatol*, 2015;173(suppl S1):169.
 34. MONTGOMERY R, WILKINSON M. Allergic contact dermatitis to acrylates in consumers. *Br J Dermatol*, 2015;173(suppl S):170-171.
 35. IMADJEMU S, RUBIN A. Dramatic improvement of yellow nail syndrome with a combination of intralesional triamcinolone, fluconazole and sinusitis management. *Int J Dermatol*, 2015;54:e497-e499.

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 pédiatrique ?



→ H. AUBERT
CHU de NANTES.

Ce “Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ? synthétise les principaux travaux publiés dans le domaine de la dermatologie pédiatrique en 2015, d'intérêt pratique pour le dermatologue.

Dermatite atopique

1. Physiopathologie

En 2015, la physiopathologie de la dermatite atopique (DA) continue d'être explorée. Alors qu'il a été montré en 2014 qu'une exposition environnementale à l'arachide induisait chez les enfants à risque (mutation de la filaggrine à l'origine d'une altération de la barrière cutanée) une augmentation du risque de survenue d'une allergie alimentaire à l'arachide [1], l'exposition digestive précoce semble induire une tolérance : en effet, selon cette étude parue dans la *NEJM* à propos de 530 enfants à risque (DA sévère et/ou allergie à l'œuf entre 4 et 11 mois), une exposition précoce à l'arachide réduit considérablement la survenue d'une allergie à l'arachide à l'âge de 5 ans (13,7 % vs 1,9 % chez les enfants avec un *prick test* négatif au départ) [2].

Une étude cas-témoins américaine retrouve, quant à elle, que les enfants atteints de DA ont plus d'obésité centrale (graisse abdominale) et une tension artérielle plus élevée que les témoins. Selon les auteurs, les enfants atteints de DA ont des facteurs de risque d'obésité, comme les troubles du sommeil et le retentissement psychologique de leur dermatose [3].

2. Traitement

Les dermocorticoïdes restent le traitement de première intention dans la dermatite atopique de l'enfant. Cependant, en 2015, le tacrolimus topique nous a manqué en raison du déremboursement. Cette revue publiée en 2015 par Margolis *et al.* est en faveur de la sécurité d'utilisation du pimécrolimus : dans cette cohorte américaine, 7457 enfants étaient traités par pimécrolimus topique (26 792 patients-années). En mai 2014, 5 cancers étaient rapportés (2 leucémies, 1 ostéosarcome, 2 lymphomes). Cette étude ne retrouve pas de surrisque de survenue de cancers par rapport au Registre national des cancers [4].

Une étude française a étudié l'efficacité et la tolérance de la technique des bandages humides (*wet wrapping*) dans la dermatite atopique sévère de l'enfant. Cette technique était proposée non pas à l'hôpital mais à domicile, 1 fois par semaine en traitement d'attaque, puis 2 à 3 fois par semaine en entretien. Elle permettait d'optimiser le traitement local et était bien tolérée. Le *wet wrapping* peut donc être utilisé à domicile pour intensifier le traitement local par dermocorticoïde avant d'envisager un traitement systémique dans la DA sévère de l'enfant [5].

Concernant le traitement par ciclosporine chez l'enfant, une étude rétrospective canadienne réalisée sur un faible effectif (15 enfants) montre qu'il y a moins de rechutes chez les enfants dont le traitement a été davantage prolongé. Les auteurs suggèrent qu'un traitement

à plus petites doses, mais sur une plus longue durée, peut diminuer le risque de rechute à l'arrêt [6].

Le risque de survenue de lymphome chez les patients atteints de DA reste controversé. Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse a été réalisée. Cette étude retrouve une légère augmentation du risque de lymphome chez les patients atteints de DA. Cependant, les auteurs soulignent le fait que des DA sévères peuvent être confondues avec des lymphomes cutanés T, ce qui pourrait en partie expliquer cette augmentation du risque. Concernant le rôle des traitements, le tacrolimus n'était pas associé à une augmentation du risque de lymphome. Il y avait une augmentation du risque pour les patients traités par dermocorticoïdes très forts, mais cela pouvait être confondu avec la sévérité de la DA [7].

3. Corticophobie

La corticophobie reste un problème majeur dans la prise en charge de l'eczéma et se trouve à l'origine de nombreux échecs thérapeutiques. Cette étude française confirme une intuition que nous avons : la corticophobie des pharmaciens est à l'origine d'une partie de la corticophobie de nos patients par les messages de mise en garde délivrés à l'officine.

Elle montre notamment que la plupart des 195 pharmaciens ayant répondu à l'enquête ont une confiance faible dans les dermocorticoïdes et que plus des 3/4 d'entre eux déclarent délivrer un message de mise en garde vis-à-vis des effets secondaires des dermocorticoïdes [8].

[Infectiologie

1. *Molluscum contagiosum*

Deux études sur un nombre significatif de patients ont été publiées en 2015 sur le *molluscum contagiosum* (MC). La première est une étude prospective anglaise portant sur 306 patients atteints de MC. Le temps moyen de résolution était de 13,3 mois. 30 % des enfants avaient toujours des lésions au bout de 18 mois et 13 % à 2 ans. La transmission dans la fratrie concernait 41 % des enfants. Le retentissement sur la qualité de vie était le plus souvent faible, sauf chez 11 % des enfants (CDLQI > 13) [8].

La seconde étude est une étude rétrospective américaine concernant 170 enfants. Parmi ces enfants, 45,6 % avaient un antécédent de DA. 72,9 % n'avaient pas reçu de traitement. Les lésions avaient disparu à 12 mois chez environ 50 % des enfants et à 18 mois chez 70 % des enfants. La réalisation d'un traitement ne semblait pas diminuer la durée de l'évolution des MC [9].

2. Verrue

Une équipe hollandaise a étudié la prévalence des verrues chez les enfants d'âge primaire. Les auteurs ont examiné tous les enfants de trois classes d'une même école et réalisé des prélèvements systématiques sur les verrues mais également en peau saine. 44 % des enfants avaient des verrues. Contrairement à ce qui est habituellement rapporté dans la littérature, HPV 1 (*Human papillomavirus* de type 1) était rarement retrouvé dans les verrues,

notamment plantaires, mais il était le plus souvent retrouvé en peau saine. La présence d'HPV en peau saine était constatée chez 80 % des enfants. Les HPV le plus souvent identifiés dans les verrues étaient les HPV 2, 27 et 57. En peau saine, les HPV les plus souvent retrouvés étaient les HPV 1, 2, 27 et 63 [10].

Dans une étude rétrospective à propos de 254 enfants, les verrues involuaient pour 65 % en 2 ans et 80 % en 4 ans, quelles que soient les caractéristiques des verrues ou des traitements [11].

Une équipe allemande a rapporté 3 cas de lésions verruqueuses étendues à HPV 3 associées, pour 2 cas, à une méningite à cryptocoque, elle-même associée à une lymphopénie T CD4 en rapport avec une mutation inactivatrice dans le gène de l'interleukine 7 (IL-7) [12].

3. *Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis* (MIRM)

Dans cet article, les auteurs reprennent la littérature des cas d'"érythèmes polymorphes" associés à une infection à *Mycoplasma pneumoniae*. 256 cas ont été analysés. Les auteurs rapportent les caractéristiques des lésions cutanéomuqueuses associées aux infections à mycoplasme : patients jeunes, atteinte muqueuse prédominante et atteinte cutanée souvent limitée vésiculo-bulleuse, pronostic excellent. Ils souhaitent différencier cette entité des érythèmes polymorphes post-herpétiques (atteinte acrale, lésions en cocarde typique) et des nécrolyses épidermiques toxiques post-médicamenteuses [13].

[Maladies inflammatoires

1. Pelade

Cette étude rétrospective à propos de 18 enfants atteints de pelade sévère traités par bolus de méthylprednisolone (2 à 3 cycles de bolus quotidiens

3 jours de suite) montre que, si les bolus apportent une bonne réponse immédiate dans un nombre non négligeable de cas (10 des 18 enfants), ils n'améliorent pas la pelade sur le long terme : en effet, la plupart des enfants ayant eu une réponse initiale ont rechuté [14].

Concernant le méthotrexate, des données d'efficacité à long terme concernant 13 enfants atteints de pelade sévère et traités par méthotrexate ont été publiées par des auteurs du Groupe de dermatologie pédiatrique française. Ce traitement est bien toléré. Concernant l'efficacité, seuls 5 des 13 enfants avaient répondu initialement. Sur ces 5 enfants, 3 ont rechuté. Et parmi eux, 2 ont été retraités avec succès. L'efficacité du méthotrexate dans cette indication reste modeste et son efficacité à long terme également [15].

2. Lupus

Dans cette étude rétrospective, l'évolution de 40 enfants atteints de lupus discoïde étaient rapportée. Les auteurs se sont intéressés au risque de survenue d'un lupus systémique (LES) chez ces enfants. Il apparaît que ce risque n'est pas nul. L'apparition d'un lupus systémique survient surtout pendant la première année suivant l'apparition des lésions cutanées de lupus discoïde. Seuls 10 enfants n'ont eu que des lésions cutanées, tous les autres ont évolué vers un LES ou ont vu apparaître d'autres atteintes, en particulier hématologiques. Il convient donc d'être vigilant dans le suivi de ces enfants [16].

3. Vitiligo

En 2015, la revue *Cochrane* sur le vitiligo a été mise à jour. Il apparaît que les traitements combinés (association de plusieurs traitements, notamment UV et traitement local) sont plus efficaces que les traitements isolés. Néanmoins, les études dans ce domaine concernent souvent de petits effectifs [17].

DERMATOLOGIE PÉDIATRIQUE

Concernant le vitiligo pédiatrique, des auteurs ont mis en évidence qu'un âge de début précoce (avant 3 ans) du vitiligo était associé à une évolution plus sévère (progression et surface cutanée atteinte) par rapport aux vitiligos survenant entre 3 et 18 ans [18].

4. Lichen scléro-atrophique

Les cas de 46 filles suivies pour un lichen scléro-atrophique (LSA) vulvaire étaient rapportés dans cette étude rétrospective. L'objectif était d'étudier l'évolution et la prise en charge à long terme du LSA de l'enfant. Tous les enfants avaient été mis en rémission avec un traitement d'attaque par un dermocorticoïde fort quotidien. Un traitement d'entretien était ensuite proposé : de l'hydrocortisone les jours de la semaine et un dermocorticoïde modéré les week-ends.

L'évolution était différente en fonction du profil d'adhésion des patients (adhésion déclarée). Chez les patients "adhérents", aucune rechute n'a été rapportée ; chez les patients "non adhérents", 9 ont eu une progression et 3 des séquelles définitives. Les auteurs insistent donc sur l'importance du traitement d'entretien [19].

5. Psoriasis

Dans cette étude cas-témoins française à propos de 206 enfants atteints de psoriasis, une association significative était retrouvée entre le psoriasis et l'obésité, notamment abdominale. Cette association est importante à connaître pour adapter la prise en charge de ces enfants et diminuer les risques d'évolution vers un syndrome métabolique [20].

Les données de l'étude d'efficacité et de tolérance de l'ustékinumab chez l'adolescent (12-17 ans) ont été publiées. La posologie utilisée était de 0,75 mg/kg toutes les 12 semaines. Les profils de tolérance et d'efficacité sont comparables à ceux de l'adulte [21].

6. Purpura rhumatoïde

Cette étude rétrospective à propos de 34 cas de purpura rhumatoïde, pour lesquels une histologie cutanée avait été réalisée, montre que la survenue d'une atteinte rénale était significativement associée à la présence d'un œdème papillaire dermique à l'histologie et à un dépôt périvasculaire de C3. Par ailleurs, une atteinte au-dessus de la taille et la présence d'œdèmes étaient significativement associées à une atteinte digestive [22].

7. Interféronopathies

Le groupe des interféronopathies de type 1 est en pleine expansion : il s'agit de maladies le plus souvent de transmission mendélienne, liées à une hyperproduction d'interféron de type 1, au cours desquelles l'atteinte cutanée est généralement importante.

Le syndrome SAVI (*Stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with onset in infancy*), lié à une mutation du gène *TMEM173*, a été rapporté en 2014. Cette mutation entraîne une augmentation de l'activité de STING induisant un excès de production d'interféron β .

Un nouveau cas a été rapporté par l'équipe de Montpellier chez un petit garçon qui présentait, depuis l'âge de 2 mois, des lésions rouges violacé d'évolution nécrotique sur le nez, les joues, les oreilles et les doigts, une fièvre récurrente, une pneumopathie interstitielle et un retard de croissance [23].

8. Fièvres récurrentes

Le groupe PRINTO (*Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*), avec le projet Eurofever, a publié en 2015 des critères de classification des principales fièvres récurrentes – fièvre méditerranéenne familiale, déficit en mévalonate kinase (MVK), TRAPS (*Tumour necrosis factor recep-*

tor-associated periodic fever syndrome), CAPS (*Cryopyrin-associated periodic syndromes*) – à partir des patients du registre européen Eurofever. Les patients étaient considérés comme *gold standard* si le résultat était confirmé génétiquement. Les critères ont été déterminés par une analyse uni et multivariée sur un échantillon de patients et confirmés sur un second groupe de patients pour chaque maladie [24] (*tableau I*).

9. Mastocytose

La mastocytose de l'enfant est souvent considérée comme une maladie bénigne, d'évolution spontanément favorable (*fig. 1*). Cette revue de la littérature ayant inclus 1 747 cas incite tout de même à la prudence.

Dans cette revue, les lésions apparaissent avant l'âge de 2 ans dans 90 % des cas. 75 % étaient des urticaires pigmentaires, 20 % des mastocytomes et 5 % des mastocytoses cutanées diffuses. La mutation c-Kit D816V était retrouvée chez 34 % des 215 patients testés. Les lésions régressaient chez 67 % des patients mais étaient stables chez 27 %. L'évolution était fatale pour 2,9 % des patients. À ce jour, il n'y a pas de corrélation connue entre le type de mutation c-Kit et l'évolution de la mastocytose [25].

10. Nævus et mélanome de l'enfant

La mélanonychie est souvent inquiétante chez l'adulte. Chez l'enfant, les



FIG. 1: Mastocytose cutanée diffuse.

FMF		MKD		CAPS		TRAPS	
Présence	Score	Présence	score	Présence	Score	Présence	Score
Durée des épisodes < 2 J	9	Âge de début < 2 ans	10	Rash urticarien	25	Œdème périorbitaire	21
Douleur thoracique	13	Aptose	11	Surdité de perception	25	Durée des épisodes > 6 J	19
Douleur abdominale	9	Adénopathies ou splénomégalies	8	Conjonctivite	10	Rash migratoire	18
Originaire de l'est du bassin méditerranéen	22	Adénopathies douloureuses	13			Myalgie	6
Originaire du nord du bassin méditerranéen	7	Diarrhée (parfois/souvent)	20			Apparentés atteints	7
		Diarrhée (toujours)	37				
Absence		Absence		Absence		Absence	
Aptose	9	Douleur thoracique	11	Angine	25	Vomissements	14
Rash urticarien	15			Douleur abdominale	15	Aptose	15
Adénopathies cervicales	10						
Durée des épisodes > 6 J	13						
Seuil	≥ 60	Seuil	≥ 42	Seuil	≥ 52	Seuil	≥ 43

TABLEAU I : Critères diagnostiques selon les recommandations du groupe PRINTO, pouvant orienter en pratique clinique quotidienne pour la réalisation d'explorations génétiques. FMF: fièvre méditerranéenne familiale; MKD: *Mevalonate kinase deficiency*; CAPS: *cryopyrin-associated periodic syndrome*; TRAPS: *TNF receptor-associated periodic syndrom*.

mélanonychies ne sont que très exceptionnellement associées à un mélanome, même si elles ont des critères d'atypie. C'est ce qu'illustre cette étude rétrospective menée sur une cohorte de 30 enfants adressés pour mélanonychie atypique (signe de Hutchinson, élargissement de la bande pigmentée, couleur hétérogène, dystrophie unguéale). Une biopsie a été réalisée dans tous les cas et, après relecture des lames, toutes ces lésions étaient identifiées comme bénignes (20 lentigos, 5 *nævi* et 5 hyperplasies mélanocytaires atypiques) [26].

Une étude fait le lien entre génétique et dermoscopie. Les auteurs de cette étude ont montré que le nombre de *nævi* et leur aspect dermoscopique étaient liés à un certain polymorphisme génétique [27]. Si cela se confirmait, ces données seraient intéressantes pour déterminer des profils de patients à risque.

Le mélanome métastatique est rare chez l'enfant. Une revue de la littérature a retrouvé 258 cas de mélanomes métastatiques. 255 n'étaient pas associés à un

nævus congénital, avec un âge moyen au diagnostic de 13 ans chez ces enfants; 178 étaient associés à un *nævus* congénital (122 mélanomes cutanés et 66 du système nerveux central). L'âge moyen au diagnostic était alors de 5 ans. Les mélanomes étaient plus souvent associés à des *nævi* congénitaux avec satellites (63,4 %) et à des *nævi* de petite taille (23 %) et de grande taille (40 %) (*vs* moyens 13 % et larges 13 %) [28].

Le spectre des anomalies du système nerveux central (SNC) associées aux *nævi* congénitaux comprend des anomalies congénitales ou acquises, mélanocytaires ou non. Une étude anglaise a évalué l'intérêt et la valeur pronostique de l'IRM chez 271 enfants atteints d'au moins 2 *nævi* congénitaux à 6 mois, avec un suivi de 8,5 ans. Des anomalies du SNC étaient retrouvées chez 17 % des enfants: mélanose intraparenchymateuse isolée dans 27 cas, et 18 avaient d'autres anomalies isolées ou associées à une mélanose intraparenchymateuse (hypersignaux leptoméningés, anomalies vasculaires, hydrocéphalie, tumeur cérébrale). Les

hypersignaux leptoméningés étaient bénins dans 4 cas et correspondaient, dans 4 cas, à un mélanome avec une évolution fatale. Les auteurs proposent la réalisation d'une IRM cérébrale systématique à 6 mois chez les enfants ayant 2 *nævi* congénitaux ou plus:

- si cet examen est normal: pas de nouvel examen;
- s'il met en évidence une mélanose intraparenchymateuse: pas de nouvel IRM mais un suivi neuropédiatrique;
- s'il existe une anomalie autre, dont un hypersignal leptoméningé: la conduite à tenir doit être évaluée de manière pluridisciplinaire [29].

Malformations et tumeurs vasculaires

1. Hémangiome infantile

L'essai à l'origine de l'obtention de l'AMM du propranolol dans les hémangiomes infantiles (HI) a été publié en 2015. Cette étude internationale, menée sur 460 nourrissons avec un HI de plus

DERMATOLOGIE PÉDIATRIQUE

de 1,5 cm, comportait 5 bras (1 mg/kg pendant 3 mois, 1 mg/kg pendant 6 mois, 3 mg/kg pendant 3 mois, 6 mg/kg pendant 6 mois, placebo). Les effets secondaires connus du propranolol (hypotension, tachycardie, bronchospasme, hypoglycémie) ne survenaient pas plus souvent dans le groupe traitement que dans le groupe placebo. Les auteurs concluent à une efficacité du propranolol dans l'HI à la dose de 3 mg/kg pendant 6 mois et à une bonne tolérance de ce traitement [30].

L'efficacité de ce traitement n'est, à l'heure actuelle, pas parfaitement comprise. Il est vraisemblable que ce traitement agit de plusieurs façons sur l'HI. Le propranolol intervient en inhibant les processus de prolifération cellulaire, migration et résistance à la mort cellulaire programmée favorisés par les récepteurs β -adrénergiques. Il intervient également par un phénomène de vasoconstriction et d'inhibition de la vasculogénèse [31].

Les questions du bilan cardiovasculaire avant l'introduction des bêtabloquants ou de la surveillance rapprochée (pendant plusieurs jours) de la fréquence cardiaque ont été étudiées : aucun bénéfice à ces précautions n'a été démontré. La tolérance cardiovasculaire du propranolol est bonne [32, 33].

Il est connu que le propranolol franchit la barrière hémato-méningée. Le traitement par propranolol peut ainsi, dans de rares cas, être à l'origine de troubles du sommeil, en particulier de cauchemars. L'impact à long terme du traitement sur le développement cérébral des enfants semble bon. Toutefois, certains auteurs soulèvent la question de l'impact du traitement sur la mémoire, le sommeil et l'humeur [34].

2. Mise à jour de la classification des malformations vasculaires

L'ISSVA (*International Society for the Study of Vascular Anomalies*) a publié

une mise à jour de la classification des tumeurs et des malformations vasculaires. Cette classification rapporte les tumeurs vasculaires (classées en bénignes, localement agressives ou *borderline* et malignes) et les malformations vasculaires simples (touchant un type de vaisseau), les malformations vasculaires combinées, les malformations vasculaires associées à d'autres anomalies (syndromiques). Certaines malformations restent non classées, comme l'hémangiome verruqueux, l'angiokératome, la lymphangio-endothéliomatose [35].

3. *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS)

Le spectre des manifestations cliniques associées à une mutation en mosaïque *PIK3CA* a été revisité en 2015. Cette mutation post-zygotique était connue notamment dans le syndrome CLOVES (*Congenital lipomatous asymmetric overgrowth of the trunk, lymphatic, capillary, venous and combined-type vascular malformations, epidermal nevi and skeletal and spinal malformations*), mais aussi FAO (*Fibroadipose hyperplasia or overgrowth*), HHML (*Hemihyperplasia/multiple lipomatosis*). Récemment, des auteurs ont retrouvé une mutation post-zygotique de *PIK3CA* chez des patients présentant uniquement une malformation lymphatique ou un syndrome de Klippel-Trenaunay [36]. Près d'une trentaine de mutations, dont 5 principales, ont été identifiées.

Des recommandations ont été élaborées afin de déterminer les anomalies cliniques rencontrées associées à des mutations post-zygotiques de *PIK3CA* définissant le terme émergent de *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS), et les anomalies cliniques qui doivent conduire à une recherche de mutation (malformation vasculaire combinée, hypertrophie tissulaire, anomalies des extrémités, anomalies



Fig. 2 : Syndrome hypertrophique en rapport avec une mutation *PIK3CA*.

du système nerveux central, *nævi* épidermiques et hyperlaxité) [37] (**fig. 2**).

Concernant la prise en charge thérapeutique, les inhibiteurs de mTOR, en particulier le sirolimus, demeurent la voie thérapeutique la plus prometteuse. Des cas montrant une efficacité spectaculaire de ce traitement sont rapportés. L'efficacité réelle et les modalités d'administration restent néanmoins à préciser [38].

Bibliographie

1. BROUGHT 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.
2. DU TOIT G, ROBERTS G, SAYRE PH *et al.* Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*, 2015;372:803-813.
3. SILVERBERG JI, BECKER L, KWASNY M *et al.* Central obesity and high blood pressure in pediatric patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2015;151:144-152.
4. MARGOLIS DJ, ABUABARA K, HOFFSTAD OJ *et al.* Association Between Malignancy

- and Topical Use of Pimecrolimus. *JAMA Dermatol*, 2015;151:594-599.
5. LELOUP P, STALDER J-F, BARBAROT S. Outpatient Home-based Wet Wrap Dressings with Topical Steroids with Children with Severe Recalcitrant Atopic Dermatitis: A Feasibility Pilot Study. *Pediatr Dermatol*, 2015;32:e177-178.
 6. SIBBALD C, POPE E, HO N *et al*. Retrospective review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*, 2015; 32:36-40.
 7. LEGENDRE L, BARNETCHE T, MAZEREUW-HAUTIER J *et al*. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:992-1002.
 8. RAFFIN D, GIRAudeau B, SAMIMI M *et al*. Corticosteroid Phobia Among Pharmacists Regarding Atopic Dermatitis in Children: A National French Survey. *Acta Derm Venereol*, 2016;96:177-180.
 9. 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;32:353-357.
 10. DE KONING MN, QUINT KD, BRUGGINK SC *et al*. High prevalence of cutaneous warts in elementary school children and the ubiquitous presence of wart-associated human papillomavirus on clinically normal skin. *Br J Dermatol*, 2015;172:196-201.
 11. KUWABARA AM, RAINER BM, BASDAG H *et al*. Children with Warts: A Retrospective Study in an Outpatient Setting. *Pediatr Dermatol*, 2015;32:679-683.
 12. HOREV L, UNGER S, MOLHO-PESSACH V *et al*. Generalized verrucosis and HPV-3 susceptibility associated with CD4 T-cell lymphopenia caused by inherited human interleukin-7 deficiency. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:1082-1084.
 13. CANAVAN TN, MATHES EF, FRIEDEN I *et al*. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:239-245.
 14. SMITH A, TRÜEB RM, THEILER M *et al*. High Relapse Rates Despite Early Intervention with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy for Severe Childhood Alopecia Areata. *Pediatr Dermatol*, 2015; 32:481-487.
 15. LUCAS P, BODEMER C, BARBAROT S *et al*. Methotrexate in Severe Childhood Alopecia Areata: Long-term Follow-up. *Acta Derm Venereol*, 2016;96:102-103.
 16. ARKIN LM, ANSELL L, RADEMAKER A *et al*. The natural history of pediatric-onset discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:628-633.
 17. WHITTON M, PINART M, BATCHELOR JM *et al*. Evidence-Based Management of vitiligo: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol*, 2015. doi: 10.1111/bjd.14356. [Epub ahead of print]
 18. MU EW, COHEN BE, ORLOW SJ. Early-onset childhood vitiligo is associated with a more extensive and progressive course. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:467-470.
 19. ELLIS E, FISCHER G. Prepubertal-Onset Vulvar Lichen Sclerosus: The Importance of Maintenance Therapy in Long-Term Outcomes. *Pediatr Dermatol*, 2015;32: 461-467.
 20. MAHÉ E, MACCARI F, BEAUCHET A *et al*. Childhood onset psoriasis: association with future cardiovascular and metabolic comorbidities. *Br J Dermatol*, 2013; 169:889-895.
 21. LANDELLS I, MARANO C, HSU M-C *et al*. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:594-603.
 22. JOHNSON EF, LEHMAN JS, WETTER DA *et al*. Henoch-Schönlein purpura and systemic disease in children: retrospective study of clinical findings, histopathology and direct immunofluorescence in 34 paediatric patients. *Br J Dermatol*, 2015; 172:1358-1363.
 23. MUNOZ J, RODIÈRE M, JEREMIAH N *et al*. Stimulator of Interferon Genes-Associated Vasculopathy With Onset in Infancy: A Mimic of Childhood Granulomatosis With Polyangiitis. *JAMA Dermatol*, 2015;151: 872-877.
 24. FEDERICI S, SORMANI MP, OZEN S *et al*. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*, 2015;74: 799-805.
 25. MÉNI C, BRUNEAU J, GEORGIN-LAVIALLE S *et al*. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol*, 2015; 172:642-651.
 26. COOPER C, ARVA NC, LEE C *et al*. A clinical, histopathologic, and outcome study of melanonychia striata in childhood. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:773-779.
 27. ORLOW I, SATAGOPAN JM, BERWICK M *et al*. Genetic factors associated with naevus count and dermoscopic patterns: preliminary results from the Study of Nevi in Children (SONIC). *Br J Dermatol*, 2015;172:1081-1089.
 28. NEUHOLD JC, FRIESENHAHN J, GERDES N *et al*. Case Reports of Fatal or Metastasizing Melanoma in Children and Adolescents: A Systematic Analysis of the Literature. *Pediatr Dermatol*, 2015;32:13-22.
 29. WAELCHLI R, AYLETT SE, ATHONTON D *et al*. Classification of neurological abnormalities in children with congenital melanocytic naevus syndrome identifies magnetic resonance imaging as the best predictor of clinical outcome. *Br J Dermatol*, 2015; 173:739-750.
 30. LÉAUTÉ-LABRÈZE C, HOEGER P, MAZEREUW-HAUTIER J *et al*. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*, 2015; 372:735-746.
 31. JI Y, CHEN S, XU C L *et al*. The use of propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: an update on potential mechanisms of action. *Br J Dermatol*, 2015;172:24-32.
 32. RAPHAEL MF, BREUGEM CC, VLASVELD FA *et al*. Is cardiovascular evaluation necessary prior to and during beta-blocker therapy for infantile hemangiomas?: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:465-472.
 33. SONG H, SHI H, ZHANG X *et al*. Safety profile of a divided dose of propranolol for heart rate in children with infantile haemangioma during 16 weeks of treatment. *Br J Dermatol*, 2015;172:444-449.
 34. LANGLEY A, POPE E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas. *Br J Dermatol*, 2015;172:13-23.
 35. WASSEF M, BLEI F, ADAMS D *et al*. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*, 2015;136:e203-214.
 36. LUKS VL, KAMITAKI N, VIVERO MP *et al*. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr*, 2015;166:1048-1054.e1-5.
 37. KEPPLER-NOREUIL KM, RIOS JJ, PARKER VE *et al*. PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS): Diagnostic and Testing Eligibility Criteria, Differential Diagnosis, and Evaluation. *Am J Med Genet A*, 2015; 167A:287-295.
 38. VLAHOVIC AM, VLAHOVIC NS, HAXHIJA EQ. Sirolimus for the Treatment of a Massive Capillary-Lymphatico-Venous Malformation: A Case Report. *Pediatrics*, 2015; 136:e513-516.
- L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Quoi de neuf en chirurgie dermatologique ?



→ S. LAGRANGE¹,
D. LEBAS², A. LY³

¹ Service de Dermatologie,
CHU L'Archet, NICE.

² Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Vincent-de-
Paul, LILLE.

³ Cabinet de Dermatologie,
SAINT-JUST-SAINT-
RAMBERT.

En 2015, de nombreux articles ont de nouveau été publiés sur la chirurgie micrographique, qui facilite la réparation en réduisant la taille de la perte de substance, mais améliore également la prise en charge de tumeurs plus rares comme le porocarcinome eccrine et le carcinome épidermoïde unguéal. Plusieurs synthèses sur les anticoagulants en dermatologie chirurgicale et deux articles sur la prévention des infections au site opératoire nous permettent de faire le point. À noter également, quelques nouveautés et variantes du côté des lambeaux et techniques de suture, à utiliser dans la pratique quotidienne. Enfin, nous avons apprécié ces publications qui mettent l'accent sur le confort du patient mais aussi celui du chirurgien !

La chirurgie micrographique

● **La chirurgie est le traitement de référence des carcinomes des lèvres** et les techniques micrographiques sont particulièrement indiquées, car elles donnent les meilleurs taux d'exérèse complète. Elles réduisent en outre la taille et la profondeur de la perte de substance (PDS), d'où une reconstruction plus simple chez des patients souvent âgés dont on souhaite qu'ils puissent continuer à s'alimenter normalement. Un article rapporte, avec astuces et détails, les reconstructions réalisées par une équipe britannique [1]. La réparation de la lèvre supérieure est plus difficile que celle de la lèvre inférieure du fait de son anatomie. La suture directe est la méthode de choix chez plus de 73 % des patients ayant une PDS ≤ 40 % pour la lèvre supérieure et 50 % pour la lèvre inférieure.

Les auteurs recommandent un fil de polyglactine résorbable tressé 6/0 pour les sutures sous-cutanées, un fil en polypropylène 7/0 pour les sutures superficielles et un fil résorbable rapide 6/0 dans la bouche, des points éversants et une courte corticothérapie à la dose de 0,5 mg/kg pour éviter l'œdème et la mise en boule fréquents dans cette région. Les réparations suivantes sont présentées :

>>> Reconstruction d'une PDS non transfixiante du vermillon et de la lèvre blanche inférieurs par un lambeau d'avancement muqueux et lambeau en îlot cutané à base inférieure qui doit être suffisamment long et suturé au-dessus de la limite vermillon-lèvre blanche. Des points sous cutanés attachant le lambeau au vermillon permettent de le propulser vers le haut.

>>> Reconstruction d'une PDS transfixiante de diamètre supérieur à la moi-

tié de la lèvre inférieure par l'association d'un lambeau musculaire orbiculaire en charnière à un lambeau d'avancement muqueux afin de rétablir le volume et de conserver la symétrie de la lèvre (**fig. 1**).

>>> Reconstruction des grandes PDS latérales de la lèvre inférieure blanche par transposition à partir de la région labiogénienne ou lambeau bilobé à base



FIG. 1: Lambeau en charnière de la lèvre inférieure (d'après [1]).

inférieure. Les lambeaux de transposition à partir de la laxité du menton ou de la région sous-mandibulaire peuvent être utilisés en évitant la distorsion et en gardant à l'esprit le risque de mise en boule.

>>> Reconstruction de PDS grandes ou profondes de la lèvre supérieure blanche par lambeau en îlot large avec rotation. La distance "sillon nasogénien – point le plus éloigné de la PDS" et la perte de hauteur du lambeau doivent être prises en compte. Les lambeaux d'avancement et de transposition à partir de la joue déplacent de la peau glabre en zone pileuse et effacent ou déforment le sillon nasogénien.

>>> Reconstruction des PDS de la région sous-alaire et de la partie haute de la lèvre supérieure par plastie d'avancement de Burow, avec exérèse d'un triangle le long du sillon naso ou labiogénien.

>>> Reconstruction des PDS philtrales par association de lambeaux d'avancement latéraux et endobuccaux pour réparer l'arc de cupidon et le vermillon, et de lambeau en îlot pour le philtrum (fig. 2).

● **Le porocarcinome ecchrine est une tumeur rare**, survenant le plus souvent sur les membres inférieurs chez la personne âgée. Il peut se présenter sous forme d'un nodule ulcéré, de plaque, de papule polylobée ou verruqueuse. Malgré des marges d'exérèse larges (2 à 3 cm), il s'agit d'une tumeur agressive, avec un taux de récurrence de 20 % et des

métastases ganglionnaires dans 20 % des cas, responsables d'un taux de mortalité de 67 %. Deux articles montrent l'intérêt de la chirurgie micrographique dans cette indication.

Une revue de la littérature [2] rapporte 20 cas de porocarcinome ecchrine traités par chirurgie micrographique sans récurrence locale sur un suivi moyen de 19 mois. Un seul cas présentait une localisation ganglionnaire 2 mois après l'excision, qui serait plutôt liée à une atteinte ganglionnaire initiale infraclinique. Dans la seconde étude rétrospective portant sur 12 cas traités par chirurgie de Mohs, le nombre moyen d'étapes était de 2,2 et la marge profonde nécessaire allait jusqu'à l'hypoderme profond ou le fascia [3]. Ces auteurs rapportent également un cas d'atteinte ganglionnaire 8 mois après l'ablation du porocarcinome. Dans les autres cas, il n'y avait aucune récurrence locale ou métastase à distance avec un suivi moyen de 6 ans. En ajoutant à leur série les cas rapportés dans la littérature, les auteurs estiment la survenue d'une atteinte ganglionnaire à 7 %, mais ils ne comptent aucune récurrence locale ni métastase à distance contrairement aux cas traités par une excision chirurgicale large classique.

● **Le carcinome épidermoïde est la tumeur maligne la plus fréquente de l'ongle**, mais elle est peu agressive (moins de 10 cas de métastases rapportés). Il atteint le plus souvent le pouce et peut se présenter sous forme de nodule

sous-unguéal, dystrophie de la tablette, érythronychie ou mélanonychie longitudinale, voire de lésion vasculaire irrégulière ou hémorragique.

Dans l'étude rétrospective sur 10 ans de Dika *et al.*, 43 cas sur 63 ont été traités par chirurgie micrographique avec un bénéfice indéniable [4]. Leur série rapporte 3,5 % de récurrence pour les cas opérés par chirurgie micrographique, contrastant avec des taux de récurrence de 28,5 à 56 % après une chirurgie classique. Il existe une atteinte radiologique dans 33 % des cas, dont la moitié de faux positifs en lien avec une inflammation ou une compression. La chirurgie micrographique permet de diagnostiquer ces faux positifs et d'éviter des amputations inutiles.

● **Taux de récurrence après chirurgie micrographique**: la chirurgie micrographique permet la guérison d'environ 99 % des cancers cutanés non mélanocytaires. Une étude rétrospective de 3 169 tumeurs opérées par chirurgie micrographique rapporte 22 récurrences (0,7 %) et analyse leurs causes [5]. Des erreurs de laboratoire sont retrouvées dans 82 % des récurrences et, dans 18 %, il s'agit d'une erreur de cartographie. Une mauvaise recoupe est parfois identifiée, empêchant la visualisation de l'épiderme ou du derme. La présence d'un infiltrat inflammatoire dense pourrait masquer des cellules tumorales, surtout en zone périnerveuse. Les auteurs préconisent de mieux examiner les coupes histologiques, de bien prendre du derme (ou épiderme) lors des étapes de chirurgie de Mohs et d'enlever une couche supplémentaire en cas d'inflammation.

Techniques et astuces

1. Double plastie en Z modifiée : une correction simple, efficace et sans récurrence de l'ongle en pince

L'ongle en pince, dont souffre 0,9 % de la population, touche le plus souvent



FIG. 2 : Reconstruction d'une perte de substance philtrale (d'après [1]).

CHIRURGIE DERMATOLOGIQUE



FIG. 3 : Correction de l'ongle en pince par double plastie en Z modifiée (d'après [5]).

le gros orteil et entraîne des douleurs importantes ainsi qu'une gêne fonctionnelle ou esthétique. Cette équipe coréenne propose une correction chirurgicale sans destruction de la tablette, appelée double plastie en Z modifiée et évaluée lors d'une étude rétrospective sur 20 cas [6]. Après anesthésie locale par bloc digital proximal à la lidocaïne 1 % et avulsion unguéale totale, deux Z sont incisés à la partie latérodistale du lit unguéal, auxquels s'ajoute une incision verticale (fig. 3). Le lambeau proximal est levé, l'ostéophyte puis les

téguments et le lit de l'extrémité distale de l'ongle sont retirés, et les lambeaux sont échangés et suturés au fil de nylon 5-0. Le lit de l'ongle est recouvert d'un ongle artificiel. Tous les patients, suivis pendant 2,4 ans en moyenne, ont repris leurs activités habituelles sans douleur après 2 semaines et retrouvé un ongle normal à 6 mois. Il n'y a pas eu de surinfection, de nécrose ni de troubles sensitifs. Tous les patients étaient satisfaits. Cette technique de réalisation simple donne de très bons résultats sans récurrence à distance.

2. Une réparation auriculaire originale !

La chirurgie des tumeurs de l'oreille entraîne souvent des PDS importantes. Hussain et Salmon [7] présentent la réparation de PDS auriculaires segmentaires par un lambeau de transposition-avancement (fig. 4). Celui-ci doit être assez large et de longueur supérieure ou égale à 3 fois la largeur pour pouvoir être replié. Une languette de cartilage est prélevée sur l'anthélix controlatéral, puis suturée au cartilage pour recréer une armature et préserver au mieux la taille et la forme de l'oreille (B). Le lambeau dessiné en région latérocervicale (C) ou occipito-pariétale est mobilisé après fermeture de la PDS secondaire, puis replié sur la greffe de cartilage et suturé sans tension (D). Un ou deux lambeaux d'avancement du bord de l'hélix peuvent être associés. La peau rétro-auriculaire est conservée et désépidermée.

3. Le nez : greffe ou lambeau ?

Une étude rétrospective américaine a comparé les résultats esthétiques des lambeaux et des greffes de peau totale réalisés par un même chirurgien sur la pyramide nasale [8]. Les procédures additionnelles postopératoires étaient aussi évaluées : injection de corticoïdes retard *in situ*, dermabrasion, reprise chirurgicale à but esthétique. Le résultat cosmétique était identique dans les 2 groupes (score



FIG. 4 : Réparation d'une PDS auriculaire segmentaire par un lambeau de transposition-avancement. D'après [7].

EAV de 2,18 pour les greffes versus 2,23 pour les lambeaux) et on retrouvait plus de gestes complémentaires dans le groupe lambeau. Même s'il comporte des biais, ce travail souligne que la greffe fait partie de l'éventail des réparations du nez.

4. Technique de suture pour le sillon alaire

Une astuce de suture, proposée dans un article du JAAD [9], consiste à invaginer les berges afin de recréer le sillon sus-alair (fig. 5). Il s'agit de poser un point en U de façon parallèle et non perpendiculaire aux berges. L'aiguille attaque un

côté de l'incision et passe parallèlement à la perte de substance en ressortant sur la même berge, puis elle passe de l'autre côté où elle s'insère en face de l'orifice de sortie du fil et, enfin, passe en sous-cutané sur la même berge pour ressortir en face du premier orifice d'entrée du fil. Le nœud est fait, avec une tension qui varie suivant le degré souhaité d'invagination des berges. Le schéma de ce point est démonstratif dans l'article de Wentzell [10] (fig. 6).

5. Colle ou fils ?

La colle biologique est une technique simple et sûre de fermeture du plan

superficiel. Une étude randomisée (14 patients) l'a comparée au fil résorbable rapide dans les sutures directes après chirurgie micrographique pour carcinome du visage [11]. La perte de substance était rapprochée par un plan sous-cutané intradermique classique, puis chaque moitié de l'incision était fermée par n-butyl 2-octyl cyanoacrylate d'un côté et fil résorbable rapide 5 ou 6/0 de l'autre. Après évaluation faite en aveugle, à 3 mois, sur des photos de haute résolution, les résultats globaux, bien que non significatifs, étaient légèrement meilleurs pour les fils de suture. De façon significative, les sutures collées du front (n = 2) et de la tempe (n = 5) étaient de moins bonne qualité que celles de la joue (n = 7). Avec la colle, plus la cicatrice est longue, moins les résultats semblent bons.

Cette étude, bien que peu puissante, confirme que les résultats cosmétiques des fils à résorption rapide et des colles semblent équivalents pour les sutures du visage. Avec quelques bémols pour la colle :

- pas d'éversion des berges ;
- à éviter s'il existe un risque de saignement postopératoire ;
- choix à peser pour le front, la tempe et en cas de longue incision ;
- remplace une suture \leq 5/0.

Une étude bien menée serait souhaitable pour mieux évaluer la place de cette technique séduisante.

La colle trouve aussi son utilité sur une peau fine et atrophique, trop fragile pour supporter les sutures sous-cutanées ou superficielles [12]. Six patients opérés d'un carcinome d'un membre ont bénéficié de la technique suivante sans effet secondaire ni complication :

- décollement périphérique ;
- application circonférentielle de la colle ;
- 2 points éversants, puis suture sous-cutanée et superficielle, et enfin nouvelle application de colle.



FIG. 5 : Point en U inversant. D'après [9].

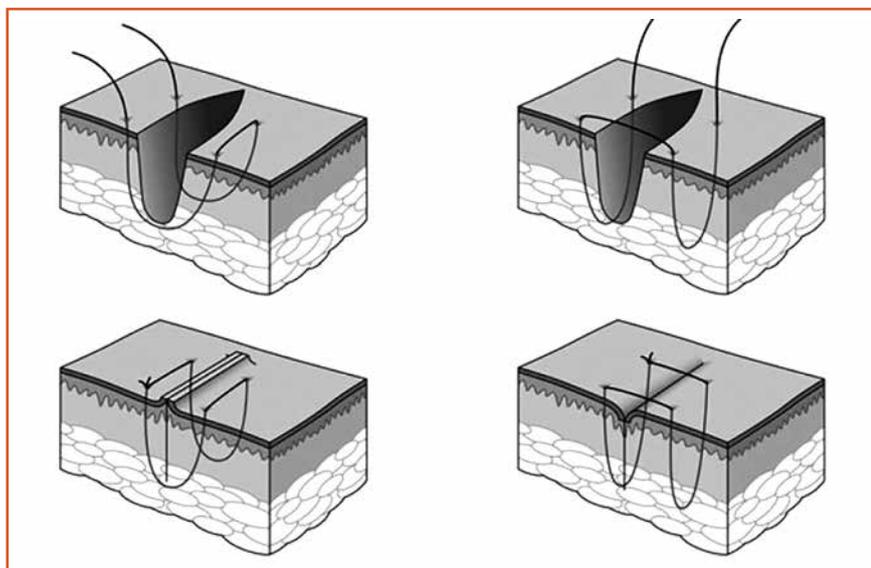


FIG. 6 : Schéma d'un point en U inversant. D'après [9].

CHIRURGIE DERMATOLOGIQUE

Anticoagulants et chirurgie dermatologique

Plusieurs publications ont fait le point cette année sur les caractéristiques et modes d'action des anticoagulants, ainsi que sur leur gestion en dermatologie chirurgicale [13-15].

● Antivitamines K (warfarine)

Il faut surveiller étroitement le patient en postopératoire, car les complications hémorragiques (risque multiplié par 7 à 9), jamais majeures, surviennent plusieurs jours après l'intervention. Entre 5,8 et 47 % de complications thromboemboliques sérieuses, mettant parfois en jeu le pronostic vital, ont été rapportées après l'arrêt de la warfarine pour une chirurgie dermatologique. Les AVK ne doivent donc pas être arrêtés ni substitués par une HBPM (héparine de bas poids moléculaire) lors d'une intervention cutanée. On peut opérer sans modifier la warfarine lorsque l'INR, dosé 24 à 48 heures avant le geste, est $\leq 3,5$ bien qu'aucune étude ne propose de valeur maximale et qu'il ne soit pas prouvé que le risque augmente proportionnellement à son taux. Selon le geste, il est conseillé de reporter l'intervention si l'INR est $> 3,5$. En cas de saignement important, le patient sera traité par la vitamine K intraveineuse et un concentré de complexes prothrombiniques.

● Nouveaux anticoagulants oraux : dabigatran, rivaroxaban et apixaban

De par leur profil pharmacologique stable et leurs demi-vies courtes, ils peuvent être arrêtés 24 à 48 heures avant, sans être remplacés, puis repris juste après le geste. Leur inconvénient est l'absence de test biologique évaluant l'hypocoagulabilité et d'antidote disponibles. Le risque de saignement, augmenté chez les patients de plus de 75 ans, semble inférieur (rivaroxaban) ou égal (dabigatran) à celui de la warfarine. Il est recommandé de ne pas arrêter le traitement pour une chirurgie cutanée.

Dans les cas où une modification est souhaitable, il est fortement conseillé de prendre l'avis du médecin prescripteur.

● Aspirine et AINS

Le risque hémorragique chez les patients opérés sous aspirine ou AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) étant faible ou nul, l'arrêt de l'antiagrégant n'est pas justifié et même déconseillé. En effet, c'est un facteur prédictif de la survenue d'événements ischémiques majeurs et de décès chez les patients à risque de thrombose cardiaque ou cérébrale. Il peut provoquer un rebond d'hypercoagulabilité qui favorise les thromboses.

● Thiénopyridines : clopidogrel, prasugrel, ticlopidine, ticagrélor

Souvent prescrit avec l'aspirine, le clopidogrel a un délai d'action maximal de 3-7 jours et son action est irréversible. Il n'existe pas d'antidote et les transfusions de plaquettes sont inefficaces. Le clopidogrel seul entraîne un risque de saignements multiplié par 6 à 8, et multiplié par 28 lorsqu'il est associé à l'aspirine-clopidogrel. Les complications sévères sont 8 fois plus fréquentes avec l'association clopidogrel-aspirine qu'avec l'aspirine seule. Enfin, l'ajout de la warfarine au clopidogrel multiplie par 40 le risque de complications hémorragiques. Malgré cela, les complications thrombotiques étant plus graves, il n'est pas conseillé d'interrompre le traitement, sauf en cas

de chirurgie majeure où il peut être arrêté 5 à 7 jours avant le geste.

Chez les patients à risque faible, il est possible de remplacer le clopidogrel par un AINS à demi-vie courte débuté 10 jours avant la chirurgie et arrêté 24 heures avant ou, dans les associations clopidogrel-aspirine, de continuer l'aspirine seule. L'action du prasugrel est maximale en 2 jours et disparaît progressivement 48 heures après l'arrêt. Il donne les saignements les plus importants et impose une surveillance étroite chez les patients de plus de 75 ans, de poids < 60 kg ou ayant un antécédent d'AVC.

Le ticagrélor, du fait de sa demi-vie courte et de sa réversibilité en 72 heures, devrait supplanter les autres thiénopyridines. Il n'existe pas de recommandations précises pour ces deux dernières molécules. Il faut retenir que le risque hémorragique persiste dans les 48 heures qui suivent l'intervention. Toute modification du traitement devrait se faire avec le médecin prescripteur.

Il faut se méfier des médicaments ou autres molécules associées (**tableau I**). Plus de 27 % des patients pris en charge en chirurgie absorbent des produits susceptibles de modifier leur état de coagulabilité tels que l'ail, le ginseng, le ginkgo, la vitamine E, les huiles de poisson et l'éthanol. Les suppléments alimentaires doivent être arrêtés dans la semaine qui précède la chirurgie et

Warfarine	Fluconazole, ciprofloxacine, cotrimoxazole, isoniazide, métronidazole, érythromycine, amiodarone, sertraline, huiles de poisson, cimétidine, oméprazole, lévofloxacine, tétracycline, aspirine, pamplemousse
Dabigatran	Pantoprazole, clopidogrel, kétoconazole, vérapamil, amiodarone, quinidine, rifampicine, inhibiteurs des glycoprotéines P
Rivaroxaban, apixaban	Inhibiteurs du cytochrome P450 et des glycoprotéines P (kétoconazole, itraconazole, érythromycine, fluconazole)

TABLEAU I : Interactions médicamenteuses potentialisantes (d'après [14]).

repris dans les 3 à 7 jours qui suivent. L'alcool doit être arrêté 3 jours avant et peut être repris 3 jours après.

Plusieurs articles ont été publiés pour évaluer le rôle des antiseptiques et les mesures préventives des infections sur site opératoire (ISO) [16,17]. Le diabète et le tabagisme en chirurgie générale augmentent le risque. Ce dernier est proportionnel à l'âge et nettement accru au-dessus de 70 ans.

Le staphylocoque doré est la bactérie la plus souvent impliquée et le traitement préopératoire des patients porteurs de staphylocoque doré au niveau nasal (30 % de la population) diminue le taux d'ISO. L'antibioprophylaxie *per os* n'est pas recommandée ni même l'application d'un topique antibiotique sur la suture (qui ne diminue pas les risques infectieux par rapport à la vaseline, mais entraîne parfois des allergies de contact). L'injection de pénicilline ou clindamycine concomitante à l'anesthésie diminue l'incidence des ISO, mais d'autres études sont nécessaires pour justifier cette pratique.

Il est fortement recommandé de ne pas raser le cuir chevelu en préopératoire. Si nécessaire, les cheveux peuvent être coupés courts juste avant l'intervention. Il n'est pas prouvé que la douche antiseptique préopératoire réduise le risque d'ISO. Ce risque est plus élevé dans certaines zones (lèvre, oreille, périnée, pli inguinal et jambe), lors d'interventions longues, et en cas de reconstruction par plastie ou greffe.

Le port de surchaussures, sabots ou masques n'influe pas sur le taux d'ISO. Au cours de la chirurgie de Mohs, l'utilisation de gants non stériles n'accroît pas le risque, mais celui-ci augmente nettement lors d'une réparation de type lambeau ou greffe.

Bien qu'il ne soit pas possible de trancher formellement sur la supériorité

d'un antiseptique (povidone iodée ou chlorhexidine, aqueuse ou alcoolique?), les solutions alcoolisées semblent supérieures aux solutions aqueuses et le taux d'ISO après nettoyage à la chlorhexidine alcoolique est plus faible qu'après la povidone iodée alcoolique. La chlorhexidine ne doit pas être appliquée sur la cornée en raison du risque d'opacification permanente. Au niveau du cuir chevelu, les solutions aqueuses peuvent être préférées, car elles ne sont pas inflammables. En postopératoire, les pansements sont recommandés, même s'ils n'ont pas de rôle évident dans la prévention des ISO. Un pansement laissé en place pendant 48 heures ou plus ne modifie pas le taux d'ISO et il n'est pas utile d'interdire les douches ou les bains.

La chirurgie vue du côté de l'opérateur : prenons soin de son corps, recherchons le confort

Les troubles musculo-squelettiques chez les dermatologues pratiquant de multiples procédures semblent fréquents selon une étude déclarative du Collège américain de chirurgie de Mohs datant de 2010 [18]. Ainsi, 90 % des répondants déclaraient souffrir de douleurs cervicales, lombaires ou scapulaires. Deux lettres publiées dans le *British Journal of Dermatology* traitent de ce sujet. La première propose de développer des aptitudes motrices du côté non dominant afin d'éviter des attitudes vicieuses [19]. Cela nécessite toutefois d'être évalué et ne peut probablement être réalisé que par certaines personnes réellement ambidextres, car la précision du geste reste décisive pour la qualité de cette chirurgie minutieuse.

La seconde insiste sur l'ergonomie, l'éclairage, l'installation du patient sur une table d'intervention adaptée, réglable en hauteur, et sur l'organisation de l'espace permettant de tourner autour de lui lors des différentes phases de

l'intervention afin d'éviter les tensions et attitudes vicieuses de l'opérateur [20]. Ces deux courts articles amènent à réfléchir sur les mauvaises habitudes de travail qui peuvent être corrigées pour éviter des désagréments futurs.

La chirurgie vue du côté du patient : gestion de la douleur dans les procédures chirurgicales

Une revue générale traite de la douleur aiguë en dermatologie interventionnelle et donne des clefs pour la diminuer [21]. Tout d'abord, l'évaluation préopératoire destinée à identifier les patients susceptibles est primordiale. Le risque de douleurs postopératoires est plus élevé en cas d'antécédent de douleurs postopératoires, de procédures multiples le même jour, chez le sujet jeune (< 31 ans), et chez les sujets consommant des opiacés ou des anxiolytiques. Il n'est pas clairement corrélé à la localisation, à la taille tumorale ni aux tensions de fermeture. L'intérêt de l'anesthésie locorégionale est souligné, car elle réduit les douleurs postopératoires et limite la quantité d'anesthésiant injecté localement.

Plusieurs autres astuces peuvent être utiles :

- tamponner la lidocaïne par une solution de bicarbonate (manipulation pas simple) ;
- réchauffer la seringue de xylocaïne dans les mains ;
- détourner la douleur de l'injection par un petit pincement, des vibrations ou le refroidissement de la peau ;
- distraire le patient en lui parlant ou par la musique.

On privilégiera une aiguille de diamètre 25 G, voire 30 G. Les benzodiazépines peuvent être utiles, mais elles diminuent la mobilité et la vigilance et nécessitent un accompagnant. La prise préventive d'antalgiques est également bénéfique. Par exemple, une dose unique de 1 g de

CHIRURGIE DERMATOLOGIQUE

paracétamol associée à 400 mg d'ibuprofène immédiatement au décours de l'intervention diminue la douleur de manière significative. Pour les douleurs postopératoires, le paracétamol est la principale molécule associée, si nécessaire, à un AINS.

1. Informations postopératoires écrites

Une équipe anglaise a interrogé l'ensemble des établissements de santé sur l'existence d'un document relatif à la gestion postopératoire qu'ils étaient invités à transmettre [22]. Sur 130 centres de dermatologie, 122 documents ont été reçus et évalués. Ils comportaient des conseils sur la durée des pansements, la durée de compression en cas de saignement, la prise d'antalgiques, décrivaient les signes d'infection, donnaient le numéro de téléphone à composer en cas de problème, la durée d'éviction du sport... Même s'il existe une grande variabilité suivant les centres et s'il est difficile de rédiger un document adapté à toutes les situations, il paraît important de donner une information postopératoire écrite.

2. Existe-t-il une limite d'âge pour intervenir en chirurgie dermatologique ?

Nous prenons en charge des patients de plus en plus âgés, dont les risques opératoires et postopératoires doivent être évalués dans le cas de tumeurs d'évolution lente et non fatale. Des auteurs espagnols ont comparé la survenue de complications après chirurgie de tumeurs cutanées malignes non mélanocytaires dans deux groupes de 130 patients selon que leur âge est supérieur ou inférieur à 80 ans [23]. Le risque de complications s'avère moindre dans le groupe âgé.

Bibliographie

1. HAFJI J, HUSSAIN W, SALMON P. Reconstruction of perioral defects post-Mohs micrographic surgery: dermatological surgeon's approach. *Br J Dermatol*, 2015; 172:145-150.
2. SONG SS, WU LEE W, HAMMAN MS. Mohs micrographic surgery for eccrine porocarcinoma: an update and review of the literature. *Dermatol Surg*, 2015;41:301-306.
3. XU YG, AYLWARD J, LONGLEY BJ. Eccrine Porocarcinoma Treated by Mohs Micrographic Surgery: Over 6-Year Follow-up of 12 Cases and Literature Review. *Dermatol Surg*, 2015;41:685-692.
4. DIKA E, FANTI PA, PATRIZI A. Mohs Surgery for Squamous Cell Carcinoma of the Nail Unit: 10 Years of Experience. *Dermatol Surg*, 2015;41:1015-1019.
5. ZABIELINSKI M, LEITHAUSER L, GODSEY T. Laboratory errors leading to nonmelanoma skin cancer recurrence after Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*, 2015;41:913-916.
6. Cho YJ, Lee JH, Shin DJ. Correction of pincer nail deformities using a modified double Z plasty. *Dermatol Surg*, 2015;41: 736-740.
7. HUSSAIN W, SALMON P. Transposition-advancement flap for the reconstruction of segmental auricular defects. *Dermatol Surg*, 2015;41:977-980.
8. SAPTHAVEE A, MUNARETTO N, TORIUMI DM. Skin grafts vs local flap reconstruction of nasal defects. A Retrospective Cohort Study. *JAMA Facial Plast Surg*, 2015; 17:270-273.
9. MALONE CH, WAGNER RF. Recreation of alar crease using the inverted horizontal mattress suture technique. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:e111-112.
10. WENTZELL JM. The inverting horizontal mattress suture: applications in dermatologic surgery. *Dermatol Surg*, 2012; 38:1535-1539.
11. KIM J, SINGH MAAN H, COOL AJ. Fast absorbing gut suture versus cyanoacrylate tissue adhesive in the epidermal closure of linear repairs following Mohs Micrographic Surgery. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2015;8: 24-29.
12. TAYEBI B, KANISZWESKA M, MAHONEY AM. A novel closure method for surgical defects in atrophic skin using cyanoacrylate adhesive and suture. *Dermatol Surg*, 2015;41:178-180.
13. PALAMARAS I, SEMKOVA K. Perioperative management and recommendations for antithrombotic medications in dermatological surgery. *Br J Dermatol*, 2015; 172:597-605.
14. BROWN DG, WILKERSON EC, LOVE WE. A review of traditional and novel oral anti-coagulant and antiplatelet therapy for dermatologists and dermatologic surgeons. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:524-534.
15. PLOVANICH M, MOSTAGHIMI A. Novel oral anticoagulants: what dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72: 535-540.
16. SALEH K, SCHMIDTCHEN A. Surgical site infections in dermatologic surgery: etiology, pathogenesis, and current preventative measures. *Dermatol Surg*, 2015;41:537-549.
17. ECHOLS K, GRAVES M, LEBLANC KG. Role of antiseptics in the prevention of surgical site infections. *Dermatol Surg*, 2015;41:667-676.
18. LIANG CA, LEVINE VJ, DUSZA SW. Musculoskeletal disorders and ergonomics in dermatologic surgery: a survey of Mohs surgeons in 2010. *Dermatol Surg*, 2012;38:240-248.
19. PATEL AN, SWANSON NA, VARMA S. Ambidexterity in dermatological surgery. *Br J Dermatol*, 2014;170:978-980.
20. URWIN R, HUSSAIN W. Reducing the strain of dermatological surgery. *Br J Dermatol*, 2015;172:546-547.
21. GLASS JS, HARDY CL, MEEKS NM. Acute pain management in dermatology: risk assessment and treatment. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:543-60.
22. HUNT WTN, McGRATH EJ. Dermatological postoperative patient information leaflets: is it time for more uniformity? *Clin Exp Dermatol*, 2015;40:747-752.
23. PASCUAL JC, BELINCHÓN I, RAMOS JM. Cutaneous surgery complications in individuals aged 80 and older versus younger than 80 after excision of nonmelanoma skin cancer. *J Am Geriatr Soc*, 2015;63: 188-190.

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

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?

L'année qui vient de s'écouler a été marquée, en dermatologie esthétique, par un souci de bien répertorier et d'éviter les accidents thérapeutiques, en particulier les plus graves, liés à l'injection intra-artérielle accidentelle de fillers et à leur embolisation rétrograde vers l'artère ophtalmique ou la carotide interne. D'autres sont heureusement plus bénins, mais il importe de déclarer tous les incidents à la vigilance esthétique.

Un autre point important est la démonstration de l'effet très bénéfique à long terme des injectables pour retarder le vieillissement facial.

Et puis, il y a des nouveautés :

- sur le plan technique, avec la volumétrie du front par voie sous-galéale ;
- sur le plan thérapeutique avec l'acide désoxycholique, que l'on espère bientôt disponible en France, les inhibiteurs calciques dans le traitement des chéloïdes, l'oxybutinine pour réduire l'hyperhidrose généralisée, de nouvelles indications de la toxine botulique et de l'acide hyaluronique (AH).

Focus sur les accidents thérapeutiques

1. Cécité : accident gravissime des fillers. Revue de la littérature mondiale

Dans ce remarquable article [1], Katie Belezny et l'équipe Carruthers font le point sur le risque de cécité lié à l'injection intra-artérielle accidentelle de fillers. Il est difficile de résumer en quelques lignes cette somme de travail.

En voici cependant les points les plus importants :

>>> **98 cas sont relevés dans la littérature mondiale**, de 1906 à janvier 2015. Certes, par rapport aux très nombreuses injections de fillers pratiquées, cet accident très grave est tout à fait exceptionnel. Mais il faut remarquer que les auteurs n'ont retenu que les cas suffisamment documentés et publiés en langue anglaise. La plupart proviennent des services d'ophtalmologie et non des injecteurs. On peut donc supposer qu'un certain nombre de cas ne sont pas publiés. Ainsi, 8 cas seulement proviennent des États-Unis, 1 du Canada, 1 de France. L'écrasante majorité concerne la Corée du Sud (58 cas), sans doute parce que l'on y pratique très largement les injections de fillers et qu'elles sont quelquefois effectuées par des non-médecins. C'est dans les 5 dernières années que les auteurs ont relevé le plus de cas, cela étant lié à l'augmentation exponentielle des injections de fillers et au passage de la 2^e dimension, quand on comblait seulement des rides superficielles, à la 3^e dimension, avec l'avènement de la volumétrie pour laquelle les fillers sont positionnés dans un plan plus profond, avec davantage de risques de blesser une artère.

>>> **Les sites d'injection à risque ne sont pas seulement la glabella (n = 38), la région nasale (n = 25), le front (n = 12)**, zones directement vascularisées par des branches de l'artère ophtalmique (fig. 1), mais aussi – en raison de la richesse des anastomoses artérielles au niveau du visage – le pli naso-labial (n = 13), la région périoculaire (n = 6), la tempe (n = 5), la joue (n = 5), les paupières (n = 4),



→ C. BEYLOT

Professeur émérite de Dermatologie, Université de BORDEAUX.

les lèvres (n = 3), le menton (n = 1). Dans 5 cas, le site n'est pas précisé.

>>> **Le filler en cause est le plus souvent la graisse autologue (n = 47)**, sans doute parce que les quantités administrées étaient importantes (2 à 20 mL), injectées avec des aiguilles ou des canules de gros calibre, avec une forte pression. Viennent ensuite l'acide hyaluronique (n = 23) du fait de sa large utilisation, le collagène (n = 7), la paraffine (n = 4), le polyméthacrylate de méthyle (n = 3), la silicone (n = 3), l'acide L-poly lactique (n = 3), le calcium hydroxyapatite (n = 2), le gel de polyacrylamide (n = 1), la matrice dermique micronisée (n = 1). Dans 4 cas, le produit n'était pas précisé.

>>> **Dans 65 cas, une perte complète unilatérale de la vision est le signe initial.** Dans 45 cas, sont rapportées une douleur oculaire et des céphalées ; dans 10 cas des nausées et des vomissements. Une ophtalmoplégie (arrêt des mouvements oculaires) est notée dans 40 cas, un ptosis dans 32 cas et une exotropie (strabisme divergent) dans 16 cas. La plupart des pertes de la vision ne s'améliorent pas, alors que les autres manifestations régressent le plus souvent (seulement 2 cas d'ophtalmoplégie et un ptosis persistants). Une atteinte cutanée avec nécrose ou un aspect violacé

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE

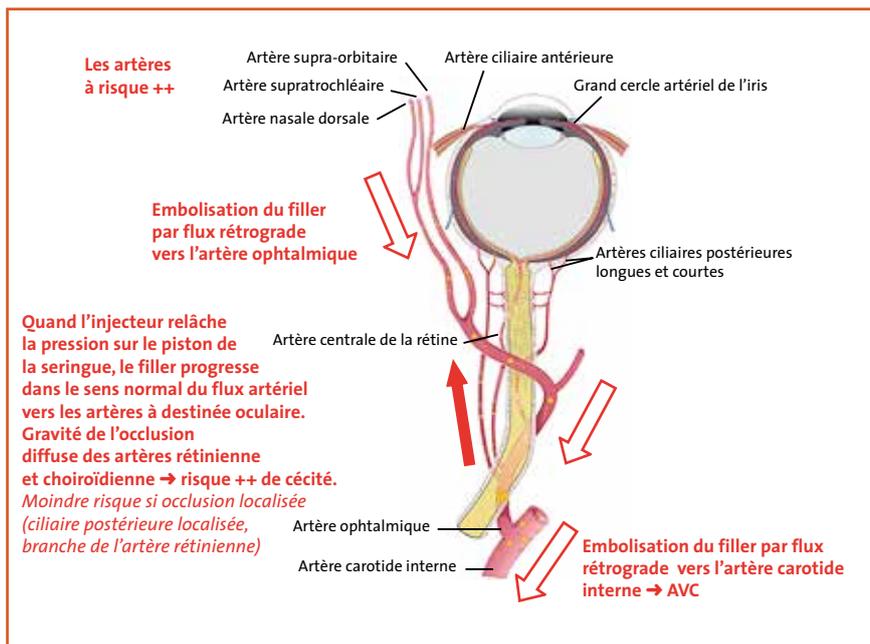


FIG. 1 : Embolisation du filler à partir d'une injection accidentelle dans une des artères superficielles à risque et sa progression par flux rétrograde vers l'artère ophtalmique avec danger de cécité et, plus loin, vers la carotide interne responsable d'AVC. Adapté de Park, *JAMA Ophthalmol*, 2014;132:714-723.

réticulé est associée dans 15 cas. Une atteinte neurologique centrale est présente dans 23 cas (infarctus cérébral, hémiplégié). Un patient est décédé 4 jours après l'injection de graisse autologue au niveau glabellaire. Les accidents oculaires sont plus graves avec la graisse autologue (80,9 % de perte définitive de la vision *versus* 39,1 % pour l'AH) et les atteintes cérébrales y sont beaucoup plus souvent associées (82,6 % *versus* 8,7 % pour l'AH).

>>> Le mécanisme de la cécité induite par les fillers est lié à leur injection intra-artérielle accidentelle suivie d'embolisation rétrograde (fig. 1). La diminution du calibre des artéριοles en périphérie augmente la résistance à l'injection du filler et explique – surtout s'il est injecté en quantité importante, rapidement, avec trop de pression – sa progression préférentielle à contresens du flux artériel dans une artère proximale de plus gros calibre, où il rencontre moins de résistance malgré la pression artérielle. C'est ce qui se passe quand le

filler est injecté dans ces conditions au niveau d'une des branches sous-cutanées de l'artère ophtalmique (artères supratrochléaire, supra-orbitaire et nasale dorsale), pouvant atteindre cette artère ophtalmique par progression rétrograde. Quand l'injecteur relâche le piston de la seringue et qu'il y a moins de pression, l'embol peut aller dans des branches à destination oculaire de l'artère ophtalmique, telles que l'artère centrale de la rétine, les artères ciliaires et choroïdiennes. Comme il s'agit d'artères de petit calibre, même un faible volume de filler peut y provoquer l'occlusion. Si la pression se poursuit, l'embol peut progresser jusqu'à la carotide interne et occasionner des manifestations neurologiques centrales. Ces accidents oculaires sont susceptibles de se produire non seulement à partir des branches sous-cutanées de l'ophtalmique, mais aussi d'anastomoses venant des branches de l'artère carotide externe (artère angulaire, autres branches de l'artère faciale, artère temporale superficielle).

>>> Que faire en cas d'accident oculaire ?

Si, en cours d'injection, un patient se plaint de douleurs oculaires ou de troubles de la vision, il faut immédiatement arrêter d'injecter, contacter un service d'ophtalmologie et l'y transférer en urgence, car après 90 minutes, les dommages secondaires à l'ischémie rétinienne sont définitifs, avec perte de la vision. Sans retarder son départ aux urgences, si le filler était de l'AH et si le médecin injecteur dispose de hyaluronidase, il en infiltrera dans la zone traitée.

Divers traitements peuvent être mis en œuvre en milieu ophtalmologique spécialisé : injection rétrobulbaire de hyaluronidase, réduction de la pression intra-oculaire par massage oculaire, paracentèse de la chambre antérieure de l'œil, mannitol IV, acétazolamide. La fibrinolyse locale ou générale n'a pas prouvé son efficacité et le délai de 90 minutes est trop court pour mettre en œuvre l'oxygénothérapie hyperbare, ou permettre l'efficacité des traitements vasodilatateurs ou anticoagulants, au moins au niveau rétinien. Le pronostic reste très sombre en ce qui concerne la perte de la vision, habituellement définitive. Il l'est moins pour l'ophtalmoplégie et le ptosis, qui sont le plus souvent régressifs car les muscles oculomoteurs et releveurs de la paupière, ainsi que leurs nerfs moteurs, ont la capacité de se régénérer après ischémie.

>>> Alors, comment éviter ces accidents oculaires gravissimes ?

Des directives ont été données par la FDA [2] et sont reprises dans l'article de Beleznay *et al.* Elles correspondent à la pratique actuelle des dermatologues français :
– bien connaître la localisation des artères de la face et leurs variations les plus fréquentes, de façon à adapter la profondeur et le plan des injections aux différentes zones ;

- injecter lentement avec la pression minimale;
- injecter par petits incréments, pas plus de 0,1 mL, de façon à ce que le filler, s’il était intra-artériel, puisse être chassé en périphérie avant l’incrément suivant, afin de ne pas former une colonne de filler de progression rétrograde;
- mobiliser la pointe de l’aiguille pendant l’injection pour ne pas délivrer une quantité importante au même endroit;
- aspirer avant l’injection, bien que la fiabilité de cette manœuvre soit contestée, car il est possible de ne pas avoir de reflux visible si les aiguilles sont fines et le filler épais;
- utiliser des aiguilles de faible diamètre, obligeant à une injection lente, moins risquée;
- utiliser des seringues de faible contenance pour mieux contrôler le volume injecté et éviter de délivrer un bolus trop important;
- préférer les canules, moins susceptibles d’embrocher une artère, en particulier au niveau de la joue, du cerne et du sillon naso-labial;
- être très prudent si l’on injecte dans une zone opérée;
- envisager l’adjonction d’épinéphrine au filler car, du fait de la vasoconstriction, l’artère est plus difficile à cathétériser;
- pour l’injection de graisse autologue, les seringues de 1 mL sont recommandées, ainsi que les canules à bout mousse de 16 à 18 gauges, qui risquent moins de perforer une artère que des aiguilles ou des canules plus fines. Les quantités injectées doivent être faibles, pas plus

de 0,1 mL à chaque déplacement de la canule. Beaucoup d’experts estiment qu’il faut éviter d’injecter de la graisse autologue au niveau de la glabelle, étant donné le plus haut risque de blessure artérielle à ce niveau.

2. Persistance prolongée (7 ans) d’un acide hyaluronique au niveau d’une paupière supérieure, simulant un œdème périorbitaire

Cette patiente de 42 ans [3] se présente à la consultation de chirurgie oculoplastique pour une blépharoplastie de la paupière supérieure gauche, œdématisée, tombante, obstruant la partie supérieure du champ visuel. Elle se plaint même de maux de tête à la mobilisation du sourcil gauche. À l’examen, on constate en effet un dermatochalasis avec un peu d’œdème de la paupière supérieure gauche responsables d’un blépharoptosis mécanique (*fig. 2A*). Il n’y a ni masse palpable, ni pigmentation. Elle ne ressent pas de douleurs au niveau de cette paupière. Il existe, par rapport à l’œil droit, une dystopie relative de 1 à 2 mm de la partie inférieure du globe oculaire gauche.

La patiente déclare n’avoir subi aucun traumatisme, n’a pas eu de piqûre d’insecte, et n’a pas changé de produits de toilette ni de maquillage. Devant ce dermatochalasis avec œdème unilatéral, on envisage toutes sortes de diagnostics : Basedow, néoplasie orbitaire, granulomatose oro-faciale, syndrome

de Merkersson-Rosenthal... Alors que l’on prévoit une imagerie et une biopsie chirurgicale, la patiente avoue à contrecœur qu’il y a 7 ans, elle a subi au niveau du sillon palpébral de la paupière supérieure gauche, qu’elle trouvait trop creux, une injection d’acide hyaluronique. Bien que la persistance aussi prolongée d’AH au niveau de la paupière supérieure soit très inhabituelle, les auteurs décident d’injecter dans cette zone de la hyaluronidase. L’effet est spectaculaire dès 30 minutes après l’injection, et l’amélioration de l’œdème et de la position de la paupière supérieure est déjà significative. Cela se confirme dans la semaine qui suit et le sillon palpébral réapparaît au niveau de cette paupière. Mais la patiente n’est pas satisfaite de voir réapparaître l’asymétrie qui, il y a 7 ans, avait motivé l’injection d’AH, avec ce sillon palpébral plus marqué à gauche qu’à droite (*fig. 2B*). Elle réclame donc une nouvelle injection pour effacer ce sillon, restaurer les volumes et obtenir des paupières symétriques. Un AH différent est donc injecté avec précaution dans le sillon, avec un résultat qui satisfait enfin cette patiente (*fig. 2C*).

Dans la littérature, la persistance de l’AH au-delà de 5 ans n’a pas été rapportée dans une zone non mobile comme la vallée des larmes et pas au-delà de 18 mois dans une région plus dynamique comme le pli naso-labial. En revanche, après injection d’AH au niveau du cerne, il y aurait souvent de l’œdème périorbitaire se prolongeant au-delà de 1 mois



FIG. 2 : **A :** 7 ans après l’injection d’AH au niveau de la paupière supérieure gauche, aspect œdématisé. **B :** après injection de hyaluronidase, disparition du gonflement et réapparition du sillon palpébral, mais l’aspect est jugé trop creux par la patiente. **C :** après injection prudente d’un autre acide hyaluronique demandée par la patiente, résultat satisfaisant avec rétablissement de la symétrie avec le côté droit. Photos de Khan [3].

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE

(5,4 mois en moyenne) dans 25 % des cas. Mais, d'après les auteurs, il n'y aurait aucun cas semblable à leur observation, où l'AH aurait persisté aussi longtemps au niveau de la paupière supérieure et du sillon palpébral.

La disparition du gonflement palpébral avec la hyaluronidase est un argument fort en faveur de la persistance de l'AH, qui montre qu'elle peut agir très tardivement sur un implant d'AH ancien. Pourquoi cet "œdème" est-il devenu apparent plusieurs années après l'injection d'AH, alors que la dépression du sillon à gauche avait été initialement corrigée? Les auteurs pensent que la ptôse liée à l'âge de la peau et des tissus mous sous-jacents a fait réapparaître le sillon palpébral tout en rendant visibles l'implant d'AH et l'œdème qui l'entourait. Ils insistent dans leur conclusion, non seulement sur la persistance très prolongée de l'AH, qui fait l'originalité de leur observation, mais aussi sur la nécessité d'interroger les patients de façon insistante pour rechercher des antécédents d'injections de fillers oubliées ou volontairement dissimulées avant de se lancer dans des examens complémentaires invasifs et coûteux.

3. Carcinomes spinocellulaires éruptifs, de type kératoacanthome, après tatouage cosmétique des lèvres

Il s'agit d'une femme de 56 ans [4] chez laquelle apparaît, 2 mois après un tatouage cosmétique des lèvres à l'encre rouge effectué au Canada (au niveau de l'ensemble du vermillon), un élément papuleux de 4 mm au niveau de la lèvre supérieure rouge. Une biopsie est pratiquée et, bien que fragmentée, elle montre un carcinome spinocellulaire (CSC) bien différencié, avec des aspects en faveur d'un kératoacanthome (KA) (**fig. 3A** et **3B**). Du pigment exogène est visible dans le derme (**fig. 3B**). Les berges de la biopsie sont atteintes, pourtant 1 mois après, cette zone est bien cicatrisée, sans signe de récurrence, mais à distance, sur

l'autre hémilèvre supérieure et sur la lèvre inférieure, il y a plusieurs petites papules de 2 à 3 mm de diamètre, un peu verruqueuses (**fig. 4A**) où l'on retrouve le même aspect histologique (CSC/KA). La patiente est traitée par photothérapie dynamique (PDT) puis, la réponse étant incomplète, par laser à colorant pulsé combiné à la PDT. Six semaines plus tard, elle développe une autre lésion à la lèvre inférieure traitée par *shaving*, avec une cicatrisation satisfaisante sans récurrence locale. Mais 5 semaines plus tard, il y a encore une nouvelle papule, enlevée par *shaving*. Par la suite, sur un suivi de 4 mois, il n'y a pas eu de nouvel élément (**fig. 4B**).

Les tatouages contiennent un certain nombre de substances carcinogènes pour l'homme (mercure, sels de cobalt, noir de carbone, cadmium). La survenue de cancers est connue et il s'agit le plus souvent de KA éruptifs (pour cer-

tains, CSC de bas grade). En 2012, Kluger relevait dans la littérature 23 KA/CSC, 16 mélanomes, 11 carcinomes basocellulaires (CBC). Cela reste donc assez rare par rapport à la grande fréquence des tatouages. Alors, relation de cause à effet ou association fortuite? Kluger pense que, jusqu'à preuve du contraire, il s'agirait plutôt d'une coïncidence.

La plupart des KA/CSC sont observés avec des tatouages à l'encre rouge, tandis que les CBC et les mélanomes sont observés avec des encres noires ou bleu foncé. C'est avec les tatouages rouges qu'il y a le plus de réactions inflammatoires et il est possible que cela favorise la carcinogenèse sur pigments rouges. La photosensibilité pourrait aussi jouer un rôle favorisant. Un autre cas de KA/CSC de la lèvre après tatouage cosmétique rouge a été rapporté dans la littérature. Ces KA/CSC ne sont pas agressifs et disparaissent souvent après

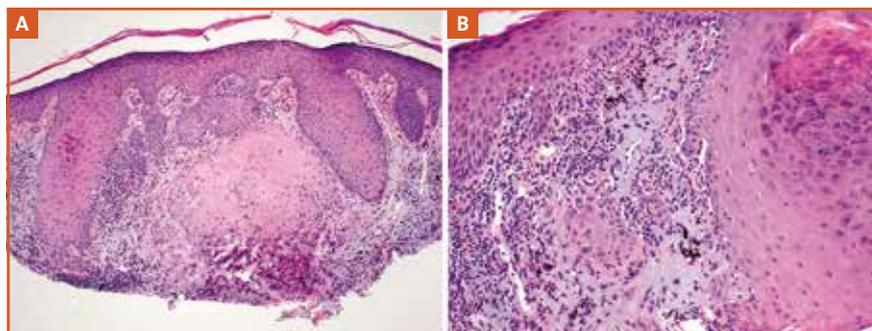


FIG. 3 : A et B : aspect de carcinome spinocellulaire (CSC) bien différencié, avec des aspects de kératoacanthome (KA). Du pigment exogène est visible sur la fig. B. Photos de Barton [4].

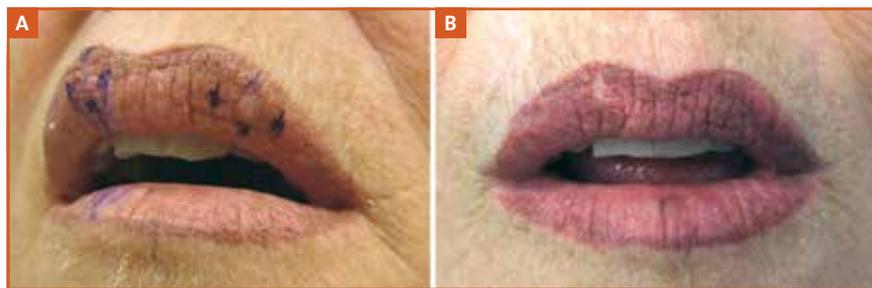


FIG. 4 : A : 2 mois après un tatouage à l'encre rouge sur la totalité du vermillon, apparition de papules de 2 ou 3 mm un peu rugueuses avec, à la biopsie, un aspect de CSC de type KA. **B :** après plusieurs récurrences et traitements (biopsie, exérèse, PDT, *shaving*), pas de nouvelle récurrence avec un recul de 4 mois. Photos de Barton [4].

une destruction limitée, même si les marges sont intralésionnelles. Pour cette variété, le traitement doit être très conservateur et il ne faut pas envisager d'exérèse large. On peut supposer, compte tenu de leur peu d'agressivité, que ces CSC/KA correspondent à une réaction d'hypersensibilité liée à un processus différent de celui des CSC classiques.

Retarder le vieillissement facial avec les traitements combinés sur une longue période

L'étude multicentrique de Carruthers

Les traitements répétés sur plusieurs années par la toxine botulique, associée le plus souvent aux fillers, permettent de retarder le vieillissement facial. Les dermatologues le pensaient, mais ce n'était pas prouvé avant l'étude multicentrique américaine publiée en 2015 par Trindade de Almeida que j'avais déjà analysée l'an dernier. Elle a été reprise et complétée par Carruthers [5], qui en était l'un des signataires. Il confirme (**fig. 5A**) que la diminution de l'âge perçu est parallèle au nombre d'années de traitement (Tt): -5,8 ans pour un Tt de 5 à 10 ans; -6,8 ans pour un Tt de 10 à 15 ans; -7,2 ans pour un Tt de 15 à 20 ans. Mais il montre également (**fig. 5B**) que la diminution de l'âge perçu est plus importante chez les patients les plus âgés: -7,3 ans pour les patients âgés de 55 ans et plus; -6,5 ans pour ceux qui ont entre 45 et 55 ans; -5,5 ans pour les 35 à 45 ans; -4,9 ans au-dessous de 35 ans. Est-ce un paradoxe? Pas vraiment, car les altérations liées au vieillissement sont plus importantes à 55 ans qu'à 35 ans et l'effet correcteur du traitement combiné y est plus visible.

Alors, à quel âge doit-on débiter ce long programme anti-vieillesse par les injectables? Le vieillissement facial est très variable d'un sujet à

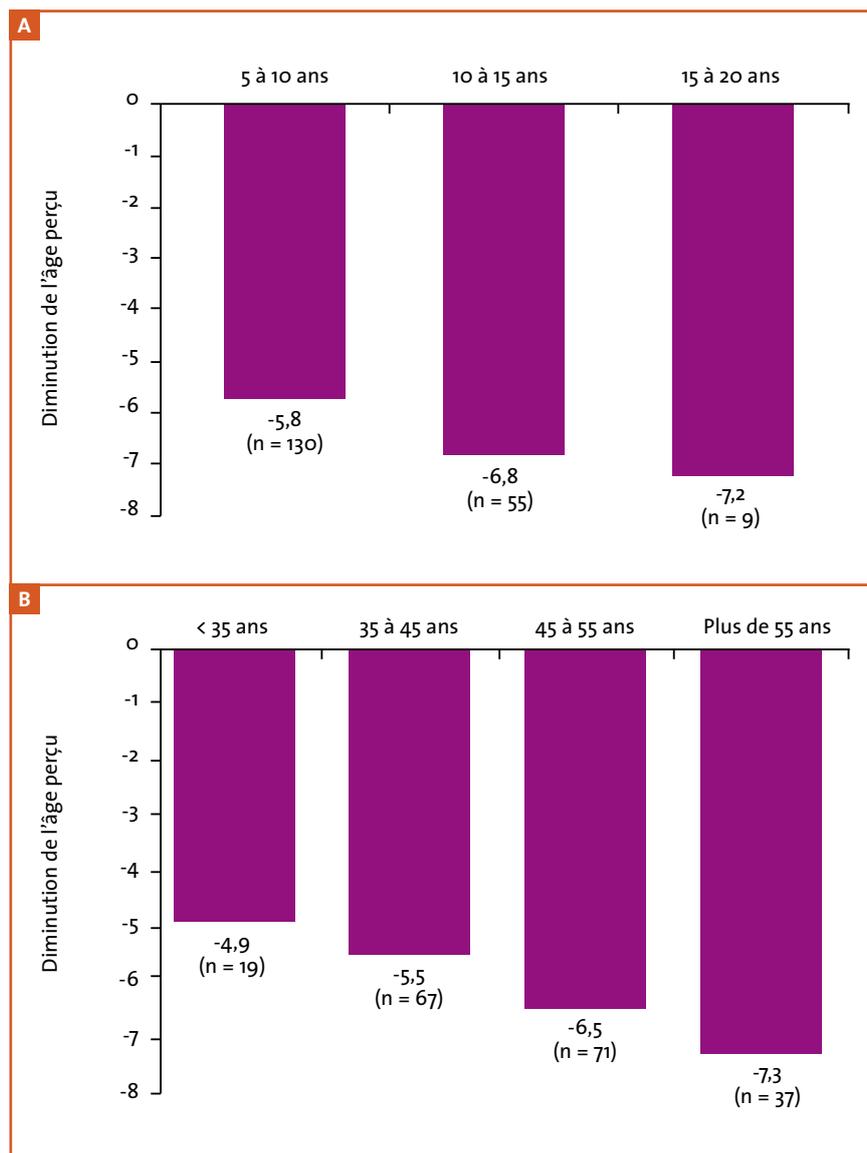


FIG. 5 : A : la diminution de l'âge apparent est proportionnelle au nombre d'années de traitement par les injectables (toxine botulique associée ou non à l'acide hyaluronique.). B : mais la diminution de l'âge apparent est plus marquée si le traitement a été commencé après 55 ans, quand les signes de vieillissement sont plus visibles. D'après Carruthers [5].

l'autre, mais commencer très jeune, dès 25-30 ans, est peut-être prématuré. L'entreprendre vers 35-40 ans semble raisonnable et suffisant.

L'expérience des dermatologues français pratiquant depuis longtemps les traitements combinés va tout à fait dans le sens de la publication de Carruthers.

Ainsi, Véronique Gassia a illustré les effets bénéfiques du traitement par les injectables et du suivi au long cours à l'aide de photos de certaines de ses patientes qui paraissent bien plus jeunes que leur âge (**fig. 6A, 6B, 6C**) (cf. l'article "Esthétique durable" paru en 2015 dans le numéro 8 de *Dermatologie Esthétique* et le forum "Esthétique"

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE



FIG. 6 : Patiente du Dr Véronique Gassia traitée par les injectables et suivie régulièrement. Le vieillissement est retardé de façon évidente.

des Journées Dermatologiques de Paris 2015 sur le thème “10 ans après, que sont-ils devenus?”).

Nouveauté technique

Avantages, précautions et technique de la volumétrie du front par voie sous-galéale

Jean et Alastair Carruthers [6] expliquent comment ils corrigent le creusement frontal transversal sus-orbitaire lié à l'atrophie du tissu adipeux et de l'os frontal sous-jacent, responsables aussi de l'abaissement des sourcils et de rides frontales horizontales marquées. Avec 3 points d'injection seulement, cette technique peu invasive a l'avantage de corriger harmonieusement le creusement frontal, en permettant un étalement en douceur du filler, de façon moins traumatisante qu'avec une aiguille ou une canule que l'on déplace constamment.

Le filler, un acide hyaluronique Juvederm Voluma® (AHV) est dilué à 50 % avant l'injection avec un système de connecteur pour 2 seringues, de façon à ce qu'il soit plus fluide (pour 1 cc de filler : 0,5 cc d'AHV + 0,05 cc de lidocaïne à 2 % avec 1/200 000 d'épinéphrine + 0,45 cc de sérum salé isotonique bactériostatique). Il est capi-

tal de bien connaître l'anatomie des artères du tiers supérieur du visage, et plus précisément le trajet des artères supratrochléaires et supra-orbitaires, branches de l'artère ophtalmique. Il existe, en effet, un risque de cécité si elles sont accidentellement embolisées par le filler cheminant par flux rétrograde jusqu'à l'artère ophtalmique. Ces deux artères émergent au niveau du rebord orbitaire, profondément contre le périoste, puis s'élèvent verticalement vers le front, en croisant la tête du sourcil pour les supratrochléaires, et l'union de son tiers moyen et interne pour les supra-orbitaires. Les vaisseaux temporaux sont plus latéraux.

Les points d'injection doivent éviter ces trajets, que l'on peut dessiner sur la peau pour bien se repérer. Il y a

2 points d'injection latéraux, situés au tiers externe des sourcils, et 1 point médian situé à la racine du nez, dans la région sous-glabellaire. Après anesthésie à la lidocaïne topique ou par refroidissement, il faut, pour entrer dans le plan sous-galéal, pincer en la relevant la partie externe du sourcil et pincer en tirant aussi vers le haut de la région sous-glabellaire (fig. 7). On peut utiliser une aiguille 27/28 G ou une canule 27 G. On doit impérativement aspirer pour s'assurer que l'on n'est pas dans un vaisseau, mais si les repères anatomiques ont été respectés, cela paraît exceptionnel (une seule fois dans l'expérience des auteurs). Si du sang reflue, il faut retirer immédiatement l'aiguille et/ou la canule et piquer à nouveau. Le muscle frontal est inclus dans un dédoublement de la galéa et l'on sent bien que l'on traverse le muscle frontal pour arriver dans l'espace sous-galéal, devant le périoste. À ce moment-là, le bolus de filler est injecté de façon antérograde dans l'espace sous-galéal, sans mobiliser l'aiguille en éventail. Après mise en place du filler, on enlève l'aiguille ou la canule, et l'on masse au doigt avec un gel pour bien répartir le produit, sans piquer à nouveau. On peut appliquer de la glace immédiatement après la procédure pour atténuer la rougeur et le gonflement.

Pour ces 3 points d'injection, les auteurs utilisent au total 2 à 3 cc d'AHV (soit après dilution, 4 à 6 cc). Les résultats



FIG. 7 : Pour entrer dans le plan sous-galéal, en évitant la zone dangereuse des artères supratrochléaire et supra-orbitaire, pincer en la relevant la partie externe du sourcil (A) et pincer en tirant aussi vers le haut la région sous-glabellaire (B). On masse ensuite au doigt pour bien étaler le filler (C). Photos de Carruthers [6].

sont très satisfaisants et les patients ont un front lisse, sans dépression, avec des rides transversales atténuées et des sourcils légèrement relevés. Chez 30 % des sujets, une deuxième séance est effectuée 2 à 3 semaines plus tard pour avoir une correction idéale et parfaitement symétrique. Le résultat se maintient pendant 10 à 12 mois, davantage si l'on a associé de la toxine botulique. Les effets secondaires sont mineurs, avec parfois des hématomes. Il faut également informer le patient qu'il y aura, pendant les 30 à 60 minutes qui suivent l'injection, un abaissement transitoire des sourcils, du fait de la présence de la lidocaïne dans le filler dilué.

Nouveautés thérapeutiques

1. Acide désoxycholique injectable : la solution pour le double menton ?

L'importante étude multicentrique nord-américaine REFINE-1 [7] apporte des résultats convaincants sur la réduction de la graisse sous-mentonnaire (GSM). L'acide désoxycholique (ATX-101) proposé est un produit de synthèse. Mais l'acide désoxycholique existe aussi à l'état naturel dans l'organisme, sous la forme d'un acide biliaire secondaire résultant du métabolisme de l'acide cholique par des bactéries de l'intestin où il participe à la dégradation des graisses alimentaires. Il a reçu l'approbation de la FDA en 2015 et a été commercialisé la même année aux États-Unis et au Canada.

L'étude de phase III, randomisée, en double aveugle contre placebo, a concerné 506 sujets ayant un excès de GSM évalué par les patients et le clinicien comme modéré (grade 2) à sévère (grade 3). Les patients ayant une laxité cutanée excessive ont été exclus. L'ATX-101 a été administré à 256 patients et 250 ont reçu un placebo. Les injections sous-mentonnières ont été pratiquées au niveau de la graisse sous-menton-

nière pré-platysmale à raison de 0,2 mL (2 mg) par cm², avec un maximum de 10 mL (100 mg), soit une cinquantaine de points d'injection par séance, 6 traitements espacés de 1 mois étant habituellement effectués. 12 semaines après le dernier traitement, le pourcentage de patients ayant une amélioration ≥ 1 grade et ≥ 2 grades a été évalué par les patients et par les cliniciens sur des échelles validées. Chez 200 patients, une IRM a été effectuée pour avoir une donnée objective concernant la réduction de la graisse sous-mentonnaire. Plusieurs échelles ont été utilisées pour évaluer l'impact psychologique de cet excès de GSM chez les patients avant et après traitement.

Une amélioration ≥ 1 grade a été observée chez 70 % des patients ayant reçu l'ATX-101 et chez 18,6 % de ceux ayant reçu le placebo, et une amélioration ≥ 2 grades (**fig. 8**) chez 13,4 % des patients sous ATX-101 et 0 % des sujets sous placebo ($p > 0,001$ pour les 2 grades). La plupart des répondants à l'ATX-101

l'étaient déjà après 2 traitements (55 %) et après 4 traitements (75 %). La proportion de patients chez lesquels l'IRM a objectivé une réduction de la GSM a été 8 fois plus importante sous ATX-101 que sous placebo (46,3 % *versus* 5,3 % ; $p < 0,001$). Les échelles psychologiques et de satisfaction ont également montré, chez les sujets recevant de l'ATX-101, une amélioration significative de tous les items ($p < 0,001$ *versus* placebo).

La laxité cutanée s'améliore souvent, à un degré variable, après ATX-101, du fait d'un épaississement des septa et d'une néocollagenèse. Les effets secondaires, localisés au site d'injection, ont été pour la plupart légers à modérés et toujours rapidement régressifs (hématome, œdème, douleur, gonflement). Mais il faut tout de même noter une parésie transitoire du nerf mandibulaire marginal chez 4,3 % des patients traités par ATX (1 % sur l'ensemble des sessions). Cet incident est aussi connu au décours des liposuccions du menton ou

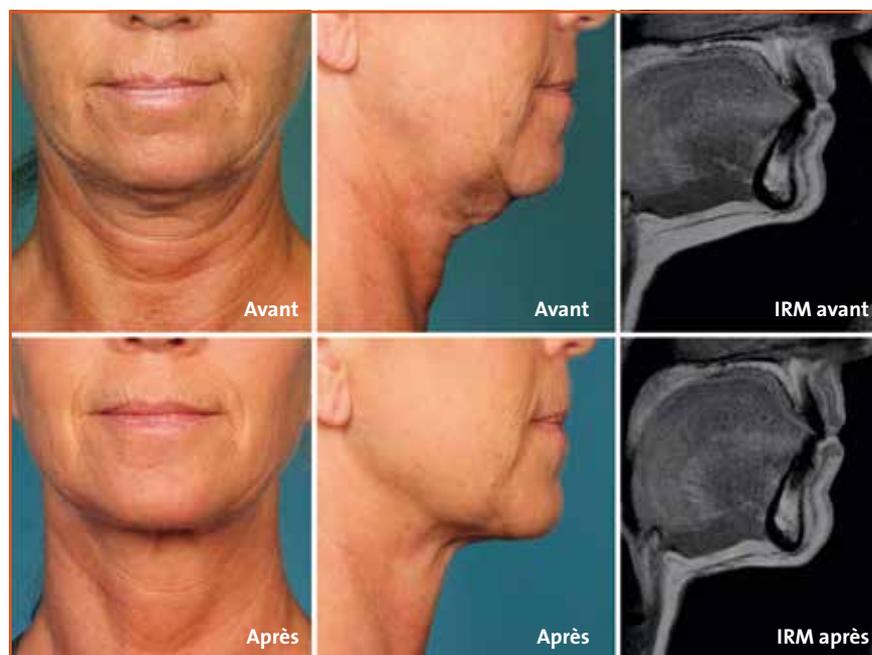


FIG. 8 : Réduction de la graisse sous-mentonnaire par les injections d'acide désoxycholique (5 séances) chez une femme de 50 ans. L'amélioration est supérieure à 2 points et la réduction du tissu adipeux en IRM est de 22,4 %. Photos de Jones [7].

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE

des rhytidectomies cervicales. Bien qu'il soit régressif sans séquelles, il vaut mieux essayer de l'éviter en s'abstenant d'injecter au-dessus d'une ligne tracée 1 à 1,5 cm sous le bord inférieur de la mandibule du menton au gonion (union des branches verticale et horizontale de la mandibule).

Le traitement de l'excès de GSM par injection d'acide désoxychologique semble donc efficace et peu invasif. Une demande d'AMM sera probablement déposée en France et dans les pays européens par Allergan, qui vient de racheter le produit à Kythera Biopharmaceuticals. Reste à déterminer la place que prendront ces injections par rapport à la liposuction dans la stratégie de traitement du double menton. Le prix du médicament devrait être assez élevé, davantage que celui de la liposuction si l'on fait 6 séances d'injections (mais peut-être 4 seraient-elles souvent suffisantes).

2. Les inhibiteurs calciques ont-ils un intérêt dans le traitement des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes ?

Parmi les traitements intralésionnels des cicatrices hypertrophiques et des chéloïdes, les injections de corticoïdes restent en première ligne, mais les résultats sont le plus souvent partiels et les effets secondaires indésirables assez fréquents. D'autres produits ont donc été testés dans l'espoir d'améliorer ces résultats, notamment le vérapamil. L'idée d'injecter un inhibiteur calcique au niveau de telles cicatrices n'est pas récente, puisque le premier essai remonte à 1994 au niveau de cicatrices de brûlures. Mais les auteurs ont publié récemment, en 2015, une revue de l'ensemble des publications parues sur ce sujet pour en apprécier le niveau de preuve [8].

Six études *in vitro*, effectuées sur des cultures de fibroblastes provenant de peau normale ou de chéloïdes, ont montré un certain nombre d'effets

antiprolifératifs du vérapamil : retard de l'incorporation de proline dans la matrice extracellulaire, synthèse de procollagénase, inhibition de l'interleukine 6 (IL-6) dont l'expression est augmentée dans les chéloïdes, diminution du VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) et de la prolifération des fibroblastes, modification de la forme des cellules et du cytosquelette d'actine qui se dépolymérise.

Huit études ont porté sur des patients ayant des cicatrices hypertrophiques et surtout des chéloïdes. Bien que certaines aient un effectif très faible, elles réunissent 324 patients au total (n = 54 dans l'étude de Shanti ; n = 120 dans celle de Boggio). Dans 7 cas sur 8, il s'agissait d'injections intralésionnelles de vérapamil, mais dans 1 cas, c'était sous forme de gel topique (Baggio). Les protocoles n'étaient pas homogènes, le vérapamil était utilisé seul dans 4 cas, associé à d'autres traitements, excision chirurgicale, pressothérapie dans 4 autres cas. L'amélioration a été fréquente, avec parfois même des résultats complets, sans effets secondaires notables. Le niveau de preuve moyen de ces études a été évalué à 3,5 (de 2 à 4), trois études contrôlées atteignent le niveau 2.

Ces résultats mériteraient d'être confirmés dans des études contrôlées plus larges, de méthodologie plus stricte. Cependant, le vérapamil semble d'ores et déjà intéressant, seul ou en association, en particulier pour les chéloïdes qui sont souvent assez résistantes aux diverses thérapeutiques.

3. Traitement de l'hyperhidrose généralisée par oxybutynine ?

Cette étude brestoise [9], prospective, randomisée, contre placebo, publiée dans le *British Journal of Dermatology*, apporte des arguments assez convaincants. L'oxybutynine, antagoniste cholinergique, est indiquée dans des troubles urinaires (incontinence, pollakiurie,

impétuosité de la miction) à la dose de 10 à 15 mg/jour. Pourquoi la proposer dans l'hyperhidrose ? En 1988, le cas d'un patient recevant de l'oxybutynine pour une urgence urinaire et dont l'hyperhidrose avait été améliorée en quelque heures avait été rapporté, suivi d'autres cas cliniques comparables. Deux études randomisées plus récentes, l'une dans des hyperhidroses localisées (en 2012) et l'autre chez des femmes souffrant d'une hyperhidrose plantaire persistante malgré une sympathectomie (en 2014) en confirmaient l'efficacité. Mais il n'y avait pas d'étude l'évaluant dans l'hyperhidrose généralisée.

Les 62 patients inclus avaient, dans la majorité des cas (83 %), une hyperhidrose généralisée (les auteurs entendent par là au moins deux zones atteintes). 60 sont évaluables, 30 ayant reçu de l'oxybutynine à doses progressives (2,5 mg/jour jusqu'à 7,5 mg/jour) et 30 le placebo. L'évaluation a été faite après 6 semaines de traitement. Un résultat favorable était défini comme une amélioration d'au moins 1 point sur une échelle de 4. L'oxybutynine est supérieure au placebo et obtient une amélioration d'au moins 1 point sur une échelle de 4 chez 60 % des patients *versus* 27 % pour le placebo. Sur les 18 patients améliorés par l'oxybutynine, 5 le sont de 1 point, 11 de 2 points et 2 de 3 points, alors que pour les 8 patients améliorés sous placebo, 6 le sont de 1 point et 2 de 2 points. L'amélioration de la qualité de vie est meilleure dans le groupe oxybutynine (6,9 points *versus* 2,3 points pour le groupe placebo). Les effets secondaires sont assez nombreux, mais mineurs. Le plus fréquent est la sécheresse de la bouche (43 % des patients sous oxybutynine *versus* 11 % dans le groupe placebo), mais cela n'a jamais motivé l'arrêt du traitement. L'oxybutynine, à doses plus faibles qu'en pathologie urinaire, pourrait donc être une option thérapeutique intéressante dans l'hyperhidrose en raison de son efficacité, de sa bonne tolérance et de son faible coût.

Nouvelles indications

1. Prurit réfractaire d'une maladie de Fox-Fordyce traité avec succès par la toxine botulique

Depuis 25 ans, cette femme de 52 ans présentait, au niveau des aisselles, une maladie de Fox-Fordyce (MFF) aggravée par une épilation laser effectuée 5 ans auparavant, avec un prurit violent

non soulagé par le grattage mais par des applications d'eau froide plusieurs fois par jour [10]. L'aspect clinique de petites papules axillaires était caractéristique (*fig. 9A*), de même que la biopsie montrant des bouchons de kératine dans l'infundibulum des orifices folliculaires dilatés, une dilatation des glandes sudorales apocrines (*fig. 10A*), une spongiose de l'épithélium infundibulaire infiltré de lymphocytes au niveau de l'embouchure du canal sudoral (*fig. 10B*). Cette patiente avait été traitée sans succès par des dermocorticoïdes puissants, de la calcineurine topique, des antiperspirants et de la prégabaline orale vite arrêtée en raison d'une somnolence. On essaie alors la toxine botulique (100 U d'onabotulinumtoxine A pour les deux aisselles par injections intradermiques de 2 U par points séparés de 2 cm). Le prurit, d'intensité 9 avant la toxine botulique, disparaît complètement en 15 jours (cotation 0), alors que les papules s'atténuent sans disparaître (*fig. 9B*). Cette excellente réponse thérapeutique se maintient encore au 8^e mois de suivi.

Le prurit de la MFF est attribué à une rétention sudorale au niveau des glandes apocrines, liée à ces bouchons cornés infundibulaires, suivie de l'éclatement des glandes et d'une réaction inflammatoire. Il y a habituellement une hypohidrose. La MFF siège le plus souvent aux aisselles, mais aussi en région périnéale et au niveau de l'aréole des seins. L'étiologie est incertaine. Ce sont surtout des femmes âgées de 15 à 35 ans qui sont atteintes. Il faut signaler que 4 autres cas ont succédé, comme chez cette patiente, à du laser épilatoire. Le prurit de la MFF est très résistant aux divers traitements, qu'ils soient locaux (corticoïdes topiques et intralésionnels, antiperspirants, inhibiteurs de la calcineurine, trétinoïne, clindamycine), généraux (contraceptifs oraux, isotrétinoïne) ou chirurgicaux (destruction des glandes apocrines par curetage et/ou liposuction, excision chirurgicale).

Il s'agirait, d'après les auteurs, du premier cas de MFF traité avec succès par la toxine botulique. Son efficacité, spectaculaire et durable sur le prurit dans cette observation, est donc très intéressante dans cette affection particulièrement résistante aux autres traitements. La patiente n'avait pas d'hyperhidrose, mais il est tout de même possible que la réduction de la sudation par la toxine botulique ait favorisé la disparition du



FIG. 9 : **A :** aspect initial : maladie de Fox-Fordyce, avec petites papules axillaires caractéristiques, très prurigineuses. **B :** après toxine botulique, atténuation des papules qui ne disparaissent pas aussi complètement que le prurit. Photos de González-Ramos [10].

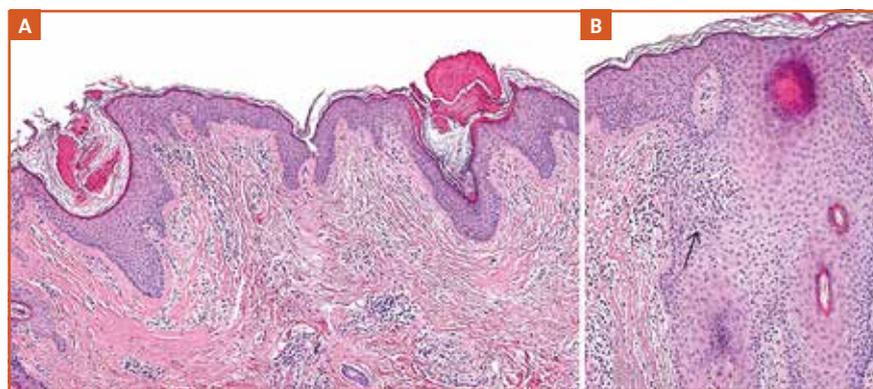


FIG. 10 : Maladie de Fox-Fordyce. **A :** bouchons cornés dans les orifices folliculaires élargis. **B :** spongiose de l'épithélium infundibulaire infiltré de lymphocytes au niveau de l'embouchure du canal sudoral. Photos de Schollhammer [9].

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE

prurit. Ce mécanisme avait déjà été évoqué dans un autre cas de MFF amélioré par l'hydroxide d'aluminium. Mais le rôle d'autres médiateurs est possible comme dans d'autres prurits neuropathiques (lichen,otalgie parasthésique, prurit brachioradial).

2. Acide hyaluronique : sauver la vision dans les ichtyoses congénitales avec ectropion sévère

Au cours des ichtyoses congénitales sévères, l'atteinte des paupières est responsable d'un ectropion avec rétraction cicatricielle et lagophthalmie, ce défaut d'occlusion entraînant des ulcérations cornéennes menaçant la vision. Le traitement non chirurgical des paupières par l'acide hyaluronique (AH) dans cette indication est une première mondiale réalisée avec succès par l'équipe d'oculoplasticiens de Litwin en Angleterre [11]. Ils ont traité ainsi 3 jeunes enfants, 2 ichtyoses lamellaires (érythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse) et 1 ichtyose très sévère (syndrome Harlequin). Les deux premiers ont reçu des injections palpébrales d'AH (Restylane) à l'âge de 3 ans, sous anesthésie générale. Les injections ont été faites à l'aiguille 30 G, par petits aliquots, d'abord au niveau de la paupière supérieure sous le muscle orbiculaire, mais en avant du septum orbitaire. Chez le premier patient, 0,5 mL au total ont été injectés à la paupière supérieure qu'il faut masser en relevant le sourcil de façon à s'appuyer sur le rebord orbitaire et pas sur le globe oculaire. Puis, 1 mL a été injecté dans chaque paupière inférieure. Chez le second patient, 1 mL a été injecté dans chaque paupière.

>>> L'amélioration a été très satisfaisante chez le premier patient, qui fermait ses paupières dès la fin de l'intervention, alors que la lagophthalmie initiale était de 5 mm à l'occlusion forcée en préopératoire. L'acuité visuelle à 4/60 seulement avant les injections passe, 4 mois plus tard, après cicatrisation des ulcérations

cornéennes, à 6/15, puis à 18 mois à 6/6 et 6/9. Il n'y a pas eu de réinjection d'AH, mais des émoullients ont été régulièrement appliqués pour éviter la récurrence.

>>> Chez le deuxième patient, la lagophthalmie sévère (7 mm au clignement, 4 mm à l'occlusion douce) se corrige. Sept mois après l'intervention, l'acuité visuelle, initialement réduite à 3/13, est passée à 3/3.

>>> Le troisième patient, un garçon de 4 mois atteint de l'ichtyose Harlequin la plus sévère, avait un ectropion majeur, avec des ulcérations et des cicatrices dues à l'exposition cornéenne malgré un traitement par acitrétine *per os* (2,5 mg/jour) et des soins locaux intensifs par des émoullients. Il reçoit alors de l'AH (1 mL de Restylane SubQ dans chaque paupière), avec un résultat immédiat favorable (**fig. 11**), mais une récurrence de l'ectropion nécessitant de nouvelles injections à 9 et 16 mois. Ces injections ont permis de retarder à 18 mois la chirurgie invasive de l'ectropion suivie de greffes.

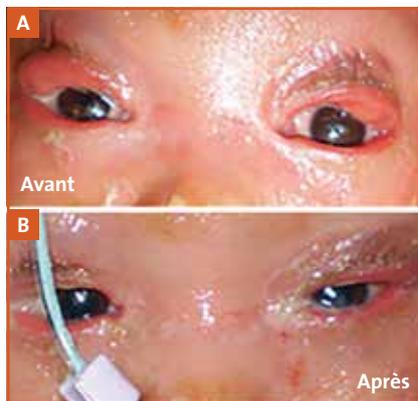


FIG. 11 : Ictyose très sévère (Harlequin) chez un enfant de 4 mois. **A :** ectropion très marqué avec rétraction des paupières, lagophthalmie et ulcérations cornéennes avec risque grave pour la vision. **B :** après injection d'acide hyaluronique au niveau des paupières sous anesthésie générale, l'ectropion s'améliore et l'occlusion des paupières devient possible avec cicatrisation des ulcérations cornéennes menaçant la vision. Le résultat se maintient 9 mois. Les injections ont été répétées à 9 et 16 mois. Photos de Litwin [11].

Il faut donc souligner l'intérêt de l'AH pour créer une expansion tissulaire au niveau des paupières de ces enfants atteints d'ichtyose congénitale grave. Au niveau palpébral, les auteurs reconnaissent que le Restylane est plus adapté que le SubQ. Ces injections correctrices d'AH au niveau des paupières, sans être techniquement difficiles, sont délicates et ne sont réalisables que par un praticien prudent et très bien entraîné. S'il s'agit de jeunes enfants, elles auront lieu sous anesthésie générale en milieu ophtalmologique spécialisé.

Peelings et acné sur peau foncée. Que choisir ?

1. TCA 25 % ou acide salicylique à 30 % ?

Les auteurs égyptiens [12] ont traité 20 patients de phototype III à V atteints d'acné légère à modérée (3 hommes et 17 femmes) avec ces deux peelings de façon comparative, l'hémiface droite recevant le peeling TCA 25 % et la gauche le peeling à l'acide salicylique 30 %. Ces peelings ont été appliqués tous les 15 jours pendant 2 mois (soit 5 séances en tout). Les patients ne recevaient pas d'autre traitement anti-acnéique. Les lésions comédoniennes et papulo-pustuleuses ont été évaluées avant la série de peelings et 15 jours après la dernière séance.

Les résultats sont satisfaisants avec les deux types de peeling (**fig. 12**), puisqu'il y a amélioration de la totalité des lésions chez 17 patients sur 20 (85 %) avec le TCA et chez 19 patients (95 %) avec l'acide salicylique. Cette amélioration comporte à la fois les bons résultats (plus de 50 % d'amélioration), les moyens (21 à 50 %) et les faibles (10 à 20 %). Quand on analyse plus en détail les résultats, on voit que la proportion de bons résultats est supérieure avec le TCA pour les comédons (45 % de bons résultats ; n = 9 versus 25 % ; n = 5 avec l'acide salicylique) et aussi pour les éléments papulo-

Mask Peel

Peaux grasses, pores dilatés et excès de sébum

- Purifie l'épiderme
- Resserre les pores



Milk Peel Treatment

Ridules, teint terne et perte de tonicité

- Stimule l'épiderme
- Restaure un teint éclatant



Cosmo Peel Treatment

Rides, irrégularités de texture, teint de fumeur et désordres pigmentaires

- Réduit les signes de vieillissement cutané
- Diminue les taches pigmentaires



Mela Peel Treatment

Taches pigmentaires, mélasma et pigmentations post-inflammatoires

- Réduit les taches pigmentaires
- Assure un teint homogène



Les peelings Dermaceutic agissent par stimulation naturelle du renouvellement cellulaire et estompent visiblement les imperfections. Le laboratoire Dermaceutic est le partenaire de plus de 30 000 spécialistes de la dermatologie esthétique à travers le monde.

- Résultats visibles dès la première séance
- Technique douce et non invasive
- Respect des volumes du visage pour un effet naturel
- Une gamme de soins spécialisés pour optimiser les résultats

DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE



FIG. 12 : Comparaison des deux hémifaces montrant l'efficacité superposable des *peelings* au TCA à 25 % (A et B) et à l'acide salicylique à 30 % (C et D) après 5 séances. L'analyse des 20 cas montre une légère supériorité (non significative) du TCA pour les comédons et de l'acide salicylique pour les éléments papulo-pustuleux. Photos de Abdel Meguid [12].

pustuleux (70 % ; n = 14 *versus* 60 % ; n = 12), et ce même si le total d'amélioration, comprenant aussi les résultats moyens et faibles, est légèrement plus élevé pour l'acide salicylique que pour le TCA en ce qui concerne les éléments papulo-pustuleux (85 % *versus* 80 %).

Pour l'efficacité, on peut conclure sur ce faible effectif que les résultats sont assez superposables pour les deux *peelings*, avec un léger avantage statistiquement non significatif pour le TCA sur les comédons et pour l'acide salicylique sur les éléments papulo-pustuleux. En revanche, les effets secondaires sont plus marqués avec le *peeling* TCA : érythème et exfoliation pendant une semaine chez 25 % des patients et hyperpigmentation transitoire pendant 3 à 4 semaines chez 20 % d'entre eux.

Bibliographie

1. BELEZNAY K, CARRUTHERS JD, HUMPHREY S *et al.* Avoiding and Treating Blindness from Fillers: a Review of World Literature. *Dermatol Surg*, 2015; 41:1097-1117.
2. Food and Drug Administration. Unintentional Injection of Soft Tissue Filler into Blood Vessels in the Face. FDA Safety Communication. Available from www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm448255 (date issued: May 28, 2015).
3. KHAN TT, WOODWARD JA. Retained Dermal Filler in the Upper Eyelid Masquerading as Periorbital Edema. *Dermatol Surg*, 2015;41:1182-1184.
4. BARTON DT, KARAGAS MR, SAMIE FH. Eruptive Squamous Cell Carcinomas of the Keratoacanthoma Type Arising in a Cosmetic Lip Tattoo. *Dermatol Surg*, 2015; 41:1190-1193.
5. CARRUTHERS A, SADICK N, BRANDT F *et al.* Evolution of Facial Aesthetic Treatment Over Five or More Years: a Retrospective, Cross-sectional Analysis of Continuous OnabotulinumtoxinA Treatment. *Dermatol Surg*, 2015;41:693-701.
6. CARRUTHERS J, CARRUTHERS A. Three-Dimensional Forehead Reflation. *Dermatol Surg*, 2015;41:S321-324.
7. JONES DH, CARRUTHERS J, JOSEPH JH *et al.* REFINE-1, a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial With ATX-101, an Injectable Drug for Submental Fat Reduction. *Dermatol Surg*, 2016;42:38-49.
8. Verhiel S, Piatkowski de Grzymala A, Van Der Hulst R. Mechanism of Action, Efficacy, and Adverse Events of Calcium Antagonists in Hypertrophic Scars and Keloids: A Systematic Review. *Dermatol Surg*, 2015;41:1343-1350.
9. SCHOLLHAMMER M, BRENAUT E, MENARD-ANDIVOT N *et al.* Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*, 2015;173:1163-1168.
10. GONZÁLEZ-RAMOS J, ALONSO-PACHECO ML, GOIBURÚ-CHENÚ B *et al.* Successful treatment of refractory pruritic Fox-Fordyce disease with botulinum toxin type A. *Br J Dermatol*, 2016;174:458-459.
11. LITWIN AS, KALANTZIS G, DRIMTZIAS E *et al.* Nonsurgical treatment of congenital ichthyosis cicatricial ectropion and eyelid retraction using Restylane hyaluronic acid. *Br J Dermatol*, 2015;173:601-603.
12. ABDEL MEGUID AM, ELAZIZ AHMED ATTALLAH DA, OMAR H. Trichloroacetic Acid versus Salicylic Acid in the Treatment of Acne Vulgaris in Dark-Skinned Patients. *Dermatol Surg*, 2015;41:1398-1404.

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 laser ?

Cette année 2015 a réellement été riche en nouveautés dans le domaine dermatologique, qu'il s'agisse de pathologies *a priori* de niches (en fait souvent très sous-estimées en termes d'incidence) comme l'hyperhidrose axillaire – qui pourra dorénavant bénéficier d'un traitement durable, voire définitif, par micro-ondes courtes – ou bien de celles que nous, dermatologues, rencontrons le plus souvent, puisque nous pourrions disposer d'un traitement laser réellement intéressant, efficace à long terme et sans suites importantes. Ce traitement repose, en effet, sur une forme particulière de photothérapie dynamique qui associe des microparticules de silice-or à l'émission d'un laser diode 810 nm venant les stimuler.

Par ailleurs, alors que la cryolipolyse s'impose de plus en plus dans la pratique quotidienne de dermatologues toujours plus nombreux, celle-ci risque de souffrir de la concurrence d'une nouvelle technique non invasive: le laser thermique 1060 nm.

Enfin, nous évoquerons également les derniers développements des dernières générations de lasers pigmentaires: les lasers picosecondes.

Micro-ondes courtes: une nouvelle longueur d'onde, un traitement réellement durable pour l'hyperhidrose axillaire

La transpiration excessive axillaire peut s'avérer très handicapante, affectant la performance professionnelle, le rapport à autrui et l'estime de soi. Au moins 20 % de la population générale souffre de transpiration excessive, 1,4 % présentant une hyperhidrose pathologique.

Une technologie non invasive, reposant sur l'émission d'impulsions d'ondes ultra courtes localisées capables d'éliminer sans danger les glandes sudorales, a été mise au point. Ce système (MiraDry) génère un puissant effet thermique, ciblant en profondeur les glandes sudoripares. En raison de leur forte teneur en eau, constituant essentiel de la sueur, celles-ci absorbent fortement ces micro-ondes courtes, ce qui entraîne leur thermolyse. Simultanément, le système de refroidissement hydrocéramique protège le derme superficiel et confine la chaleur au niveau des glandes sudoripares.

À l'issue d'une étude clinique randomisée menée dans 7 centres d'investigation sur 120 patients suivis pendant une durée de 12 mois après traitement, MiraDry a reçu l'agrément de la FDA en janvier 2011. Il s'agit du premier et du seul appareil autorisé pour le traitement de l'hyperhidrose axillaire. Dans une étude clinique récente, la réduction moyenne de la transpiration était de 82 % après une seule séance, et la diminution des odeurs se situait entre 80 et 89 %. En France, MiraDry a été commercialisé en 2015. Notre expérience actuelle confirme ces données initiales: la réduction de la transpiration était drastique et immédiate, rapportée dès le lendemain par la totalité des patients que nous avons traités à ce jour.

Le traitement est réalisé en ambulatoire, après anesthésie locale des creux axillaires par injection de xylocaïne diluée. Les suites sont simples, les effets secondaires sont mineurs et, dans tous les cas, transitoires et régressifs. On peut ainsi observer, dans les suites immédiates du traitement, des rougeurs causées par la succion de l'embout, des hématomes aux points d'injection de l'anesthésie,



→ M. JOURDAN¹,
J.-M. MAZER¹,
N. SCHARTZ^{1, 2},
G. SEBILLE¹

¹ Centre Laser International de la Peau, PARIS.

² Cabinet de Dermatologie, PARIS.

puis un œdème, une sensibilité et des douleurs au toucher sur la zone traitée. Ultérieurement, le patient peut être gêné par des paresthésies des aisselles, mais celles-ci sont transitoires. Enfin, plus tardivement, après 2-3 semaines, des cordons sous-cutanés axillaires, voire brachiaux, peuvent apparaître et constituer une gêne persistant pendant quelques semaines. Le seul effet secondaire non régressif est une épilation concomitante de 70 % sur la zone traitée. À ce jour, aucune transpiration réflexe paradoxale n'a été rapportée.

Cette technique est contre-indiquée chez les patients porteurs de stimulateur cardiaque ou d'autres implants électroniques, chez les sujets présentant une résistance connue ou une intolérance à l'anesthésie locale. Les sujets dont les aisselles sont très creusées ne peuvent être traités au MiraDry pour des raisons d'incompatibilité avec l'embout existant, qui nécessite un bon contact, homogène avec la peau.

Cette technique par micro-ondes courtes (une nouvelle longueur d'onde en dermatologie interventionnelle) offre une solution durable, contrairement aux

LASER

autres traitements disponibles, tels que la toxine botulinique, dont l'effet est temporaire. Les micro-ondes permettent de supprimer durablement au moins 80 % des glandes en 1 à 2 séances, après une anesthésie locale des aisselles. Comme les glandes sudoripares ne se régénèrent pas, le résultat obtenu est de longue durée, au moins pendant 5 ans, ce qui correspond au recul dont on dispose par rapport aux premiers patients traités. Un autre avantage de MiraDry est une réduction quasi immédiate de la transpiration après la séance. Son application palmo-plantaire est en voie de développement, mais elle n'est pas encore proposée.

Nouveautés en lipolyse non invasive : coup de chaud sur le froid ?

Alors que les études consacrées à la cryolipolyse se multiplient, voici qu'apparaît une nouvelle méthode, proche par son mode d'action de la précédente, à savoir l'induction d'une apoptose adipocytaire, reposant cette fois-ci sur un effet thermique prolongé mais modéré. Il s'agit en pratique d'une élévation de la température du pannicule adipeux de l'ordre de 45 °C pendant une vingtaine de minutes. Cette nouvelle technique, proposée par CynoSure sous le nom de SculpSure, est un laser diode 1 060 nm émettant des ondes laser pulsées mais répétées, accompagnées d'un refroidissement superficiel protégeant l'épiderme et le derme. Nous savons que l'exposition prolongée des adipocytes à un refroidissement intense (-7 °C avec l'appareil de référence, le CoolSculpting de Zeltiq) provoque une apoptose des adipocytes dans les 3 mois suivants. L'apoptose s'opposant à la nécrose, cela simplifie le problème des suites et des risques...

Nous savons aussi que ces mêmes adipocytes sont sensibles à un "réchauffement" (de l'ordre d'une température portée à 45 °C) prolongé pendant environ 20 minutes. Et là encore, il s'ensuit

une importante apoptose adipocytaire, différente d'une nécrose. Dans ce cas, il s'agit de protéger l'épiderme et le derme d'un effet thermique trop puissant, et, pendant toute la période d'exposition à l'effet thermique, faire en sorte que cela reste le cas, avec une température stable (alors que la prolongation dans le temps des impulsions laser devrait provoquer une progression continue de l'effet thermique conduisant à une brûlure avec nécrose). Autrement dit, toute la difficulté de la cryolipolyse réside dans le fait de refroidir suffisamment longtemps et intensément l'hypoderme pour être efficace, tout en protégeant les couches superficielles de la peau pour ne pas présenter de danger : pour le laser diode thermique 1 060 nm, c'est exactement l'inverse. Il faut chauffer modérément l'hypoderme, sans aller jusqu'à la photothermolyse, et refroidir le derme et l'épiderme.

Le point intéressant est que cela est obtenu avec un laser 1 060 nm qui, par son mode d'émission en pulses répétées va non seulement permettre de répondre à ce cahier des charges, mais aussi induire un peu de néosynthèse collagénique, en rapport avec l'effet thermique modéré, mais non nul. En outre, le SculpSure émet à travers 4 applicateurs utilisables en même temps. Ils sont plats, ne nécessitent pas l'utilisation d'une ventouse avec aspiration, à l'inverse de la cryolipolyse, ce qui rend leur utilisation particulièrement simple.

En pratique, lorsque l'on positionne les 4 applicateurs, la surface traitée est proche de celle correspondant à 2 embouts de cryolipolyse. La séance, quasi indolore, ne dure que 25 minutes et les suites sont marquées par un érythème persistant quelques heures. Bref, le traitement est "encore plus simple" et plus rapide que la méthode de référence. Par exemple, si l'on veut traiter, chez un même patient, un bourrelet ventral et des poignées d'amour, on utilisera 8 applicateurs en 2 sessions de 25 minutes. Ainsi,

il suffira d'environ 1 heure pour que le traitement soit réalisé, contre 3 heures avec la cryolipolyse (1 heure par zone).

Dans l'étude américaine qui a permis l'agrément médical de la FDA, le SculpSure a été comparé au CoolSculpting. Sur le plan de l'efficacité, il n'a pas été observé de différence significative, à 3 mois entre les deux appareils. Notre expérience personnelle trop courte (3 mois de recul au jour de l'écriture de ces lignes) ne nous permet pas de conclure formellement, mais les premiers résultats observés nous paraissent tout à fait corrects. Il faut néanmoins rester prudent, car il est clair que la cryolipolyse dispose d'un avantage, à savoir le poids de son expérience (depuis 2009, date à laquelle nous avons traité notre première patiente) et la publication de nombreuses études référencées, au moins pour le CoolSculpting (mais elles commencent aussi à venir pour les cryolipolyses "concurrentes").

En fait, si cette efficacité comparable devait se confirmer, il est logique de penser que cette nouvelle méthode d'induction de l'apoptose adipocytaire par un effet thermique prolongé aura de beaux jours devant elle car elle est, à l'évidence, plus pratique et plus maniable que la cryolipolyse, en particulier sur le ventre, les faces internes des cuisses et même (enfin ?) sur les bras, en associant lipolyse et effet tenseur. Quoi qu'il en soit, il est toujours mieux de pouvoir bénéficier de deux techniques de qualité plutôt que d'une seule. Peut-être trouverons nous des complémentarités et des synergies ? Au final, c'est surtout la liposuction chirurgicale qui est menacée !

Laser picoseconde, 2 ans après

Cela fait plus de 2 ans que la technologie picoseconde s'est invitée dans notre pratique du détatouage, d'abord à 750 picosecondes puis jusqu'à 550 picosecondes, d'abord alexandrite, puis KTP

et Nd:YAG, d'abord non fractionnés puis fractionnés. Le temps d'impulsion du laser alexandrite picoseconde se retrouve alors plus de 100 fois inférieur aux lasers Q-switched nanosecondes de même longueur d'onde ; pour les KTP et Nd:Yag, le rapport est d'environ 10. Trois industriels se partagent le marché aujourd'hui : CynoSure fut le premier, en 2013, à proposer le PicoSure® (alexandrite et, dorénavant, KTP), puis en 2015, la société Syneron & Candela commercialisait le PicoWay® (Nd:YAG et KTP), suivie de la société Cutera avec l'Enlighten® (Nd:YAG et KTP).

Mais quels en sont les bénéfices deux ans après ?

En 2013, une étude révélait que 25 % de la population occidentale était tatouée mais que 1/3 regrettait le tatouage (et même la moitié pour les 2/3 qui s'étaient fait tatouer avant l'âge de 20 ans) [1]. Le challenge du détatouage est donc immense et les nouvelles technologies doivent répondre à cette demande grandissante. Au final, au moins 10 % des tatoués voudront réellement passer à l'acte du détatouage.

En revenant aux principes physiques de base, on se souvient que la cible à atteindre conditionne toutes les caractéristiques du laser dont on a besoin. Le coefficient d'absorption et la profondeur de la cible peuvent intervenir dans le choix de la longueur d'onde, alors que la taille de la cible et son temps de relaxation thermique détermineront la durée d'impulsion nécessaire. La première chose à faire est donc de définir la cible. Chose difficile dans le cas des encres de tatouage : chaque pigment possède, à lui seul, un coefficient d'absorption et une taille qui lui sont propres. En outre, on le trouve dispersé dans le derme ou sous forme de conglo-mérat au sein de cellules macrophagiques.

Cependant, la cible n'en reste pas moins petite et c'est bien l'effet photo-

mécanique qui est recherché. Les lasers déclenchés, dits "Q-switched", ont donc été utilisés car, pour obtenir un effet photomécanique, il faut déployer une énergie de plusieurs mégawatts sur une durée très courte. L'augmentation brutale de température et de pression crée une onde de choc capable de fragmenter la cible avec un minimum de dommages collatéraux. Les particules fragmentées sont ensuite résorbées par les cellules macrophagiques (et par les croûtes et suintements post-acte).

Les Q-switched présentent toutefois des **limites**. Premièrement, le temps peut paraître long pour un patient qui souhaite se faire détatouer car, dans la littérature comme en pratique, environ la moitié des tatouages nécessitent plus de 10 séances de lasers Q-switched [2]. Quand on sait que les séances doivent être espacées de 2 mois, on comprend qu'il faille compter plus de 2 ans pour atteindre l'objectif... Bien trop longtemps pour de nombreux patients qui s'arrêtent en cours de route avec un résultat incomplet. Deuxièmement, lorsque les séances se répètent, les particules deviennent de plus en plus fines, jusqu'à parfois devenir inaccessibles à l'onde de choc produite par le Q-switched. Ces cas de tatouages résistants sont communs et peuvent aussi être liés à des couleurs particulières, comme certains verts et bleus (oxyde de fer, dioxyde de titane...). Enfin, les séances de Q-switched peuvent être suivies de complications – rares toutefois – elles-mêmes liées à des paramètres élevés, telles que des hyper- ou hypopigmentations allant jusqu'à des cicatrices.

Alors qu'on sait déjà que l'affinité du laser pour une couleur se définit par sa longueur d'onde, on se doutait qu'une durée d'impulsion plus courte permettrait une plus grande efficacité sur les particules fines que sont justement les encres de tatouage. Il ne fait donc aucun doute que les lasers picosecondes présentent un intérêt théorique : une durée

d'impulsion encore plus courte pour devenir plus efficace. En alexandrite, leur durée d'impulsion se retrouve 100 fois inférieure à celle d'un laser Q-switched nanoseconde de même longueur d'onde.

Il s'agit d'abord d'augmenter le nombre de particules impactées en impactant des particules plus petites grâce à l'onde de choc plus puissante du picolaser. Physiquement, la puissance de l'effet photomécanique est effectivement liée à la probabilité de détruire une cible. C'est comme si on considérait l'encre comme un rocher inerte situé dans le derme. Là où le laser Q-switched le fragmente en petits cailloux, le picolaser, lui, le pulvérise en poussière, plus facile ensuite à éliminer par le corps. Les lasers picosecondes constituent donc déjà une avancée pour les tatouages résistants aux Q-switched. En effet, les particules visibles résiduelles répondent et certaines couleurs problématiques telles que le bleu turquoise et certains verts se résolvent mieux.

Avec le recul, la différence d'efficacité n'est plus seulement théorique, mais elle est confirmée en pratique. Les lasers picosecondes sont maintenant proposés d'emblée par certains, car ils bénéficient d'une meilleure tolérance et permettent des séances plus rapprochées : 1 mois contre 2 mois. Mathématiquement, cela réduit déjà la durée du traitement par deux, et le nombre de séances est lui aussi diminué, surtout sur les tatouages les plus difficiles à traiter ! Le temps de détatouage s'en trouve ainsi très raccourci, les cicatrices sont encore moins fréquentes et les patients sont plus satisfaits. Cela tombe bien, le profil du patient tatoué a changé lui aussi : il est plus exigeant et de plus en plus pressé, un nombre important arrêtant le traitement avec les lasers Q-switched !

À noter que le picolaser garde l'intérêt d'un laser pigmentaire traditionnel avec ses indications classiques telles que les

LASER

lésions pigmentaires bénignes. Mais il ne s'agit pas d'un domaine où l'on attendait qu'il fasse preuve de sa supériorité, puisque le traitement des lentigines ne pose en l'occurrence pas de problème particulier au laser Q-switched.

En revanche, certains picolasers bénéficient d'une nouvelle possibilité permettant d'élargir ses champs d'application : une lentille fractionnée. Celle-ci répartit les micro-impacts fractionnés à très haute énergie et offre une nouvelle option dans la réjuvenation, la prise en charge de l'héliodermie, des cicatrices d'acné, et, plus discutable, du mélasma. Une lentille quadrillée fractionne le rayonnement du picolaser en une centaine de microfaisceaux. Ces microfaisceaux laser sont ensuite distribués sur la peau après une concentration d'énergie créant une onde de choc très puissante, à l'origine de lésions fractionnées à type de vacuoles. Les phénomènes inflammatoires et les signaux intercellulaires propagés induisent alors une augmentation de la densité du collagène et de l'élastine dermique, histologiquement prouvée. L'absence d'effraction épidermique explique des suites simples, à type d'érythème, très rapidement résolues, en moins de 24 heures. Il devient donc possible d'améliorer des lésions pigmentaires, des ridules, des cicatrices d'acné et même, peut-être, des mélasmas résistants avec très peu de suites. Les picolasers, en passe de devenir des "lunch lasers", auront, là encore, su s'adapter à l'évolution de notre société moderne et à son lot d'exigences, de performances et de discrétion dans le domaine de l'esthétique.

Laser et acné : enfin un traitement réellement intéressant ?

On ne peut dire aujourd'hui que le traitement de l'acné soit totalement satisfaisant : résistances, récurrences, réticences à prendre de l'isotrétinoïne *per os*, pro-

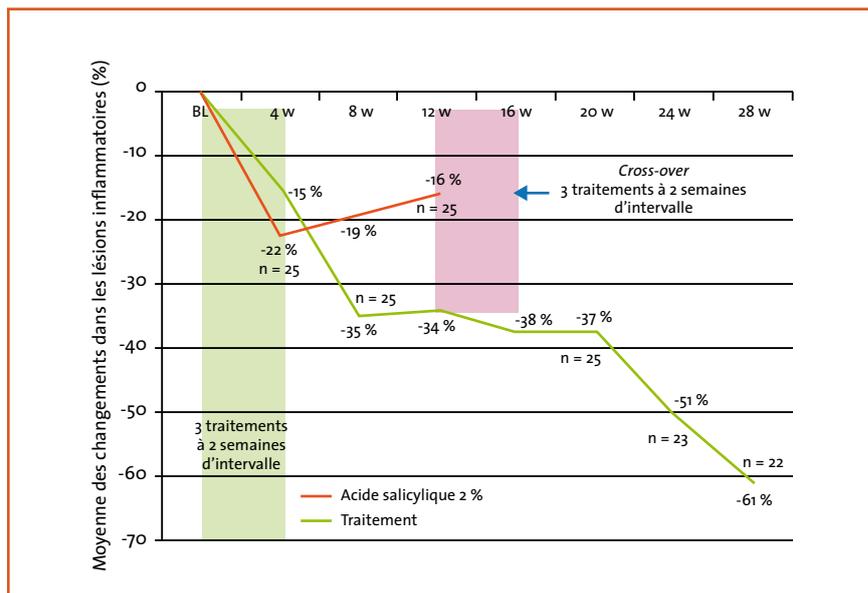


Fig. 1 : Traitement versus acide salicylique, groupe traité versus contrôle. Nette différence à 12 semaines et persistance à 6 mois.

blèmes d'observance devant des traitements locaux ou par cyclines nécessitant d'être prolongés des mois, voire des années, etc.

Si un traitement laser s'imposait, il serait par conséquent très intéressant, à condition toutefois qu'il réponde aux critères suivants : bonne efficacité à court terme, effet réellement prolongé et n'imposant pas de renouveler en permanence les séances, bonne tolérance avec des suites simples, et, enfin, faisabilité et reproductibilité de la technique laser. Or, il semble bien que l'on dispose enfin d'une technique laser répondant à ce cahier des charges : l'association laser diode 810 nm et microparticules d'or (ou plutôt, microparticules d'or et de silice).

Le principe est simple, puisqu'il s'agit de provoquer une photothermolyse sélective des glandes sébacées, de façon à induire leur atrophie, non plus par un effet pharmacologique (isotrétinoïne) mais thermique. Le problème est d'être sélectif et puissant sur les glandes sébacées. Cela est rendu possible grâce à une nouvelle forme de photothérapie dyna-

mique (PDT), la source lumineuse étant le laser diode 810 nm (déjà existant et proposé pour l'épilation), alors que le chromophore s'accumulant dans les glandes sébacées pour servir de cible est constitué de microparticules. Celles-ci sont présentes dans une lotion qui sera appliquée 15 minutes avant l'irradiation laser, le temps qu'elles s'accumulent au sein de la glande.

Le traitement est comparable à une épilation de la zone traitée, en l'occurrence le visage. Le protocole de traitement, défini par les études initiales, repose sur la pratique de 3 séances espacées d'une seule semaine. Les suites sont simples, pas plus importantes que celles d'une épilation. Si celle-ci n'est pas souhaitée par le patient – un homme, par exemple – pas de problème, puisque seule la première séance sera dépilatoire, les suivantes étant trop rapprochées pour permettre l'écoulement d'un cycle pileux. Le patient verra donc vite réapparaître sa barbe de 3 jours... Le critère d'inclusion des études ayant permis l'agrément FDA et dorénavant également l'AMM européenne pour le

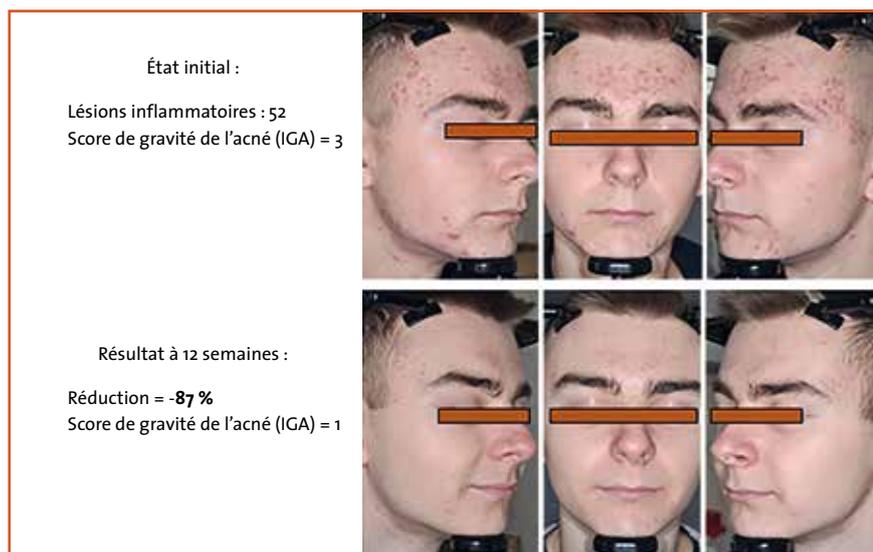


FIG. 2 : Exemple de résultat avec le Sebacia.

traitement de l'acné polymorphe reposait sur une bonne méthodologie, utilisant le *cross-over* avec le placebo pour constituer des études réellement comparatives. Le critère d'inclusion était la présence d'au moins 20 lésions inflam-

matoires, sans aucun autre traitement associé. Ces études ont démontré une diminution très nette des lésions à court terme (de 60 à 80 %), ainsi (et surtout !) qu'un effet persistant au moins 6 mois après 3 séances (*fig. 1 et 2*).

Cela ne veut pas dire qu'il faille recommencer le traitement, puisque l'amélioration initiale persistait, mais seul un recul de plusieurs années permettra de préciser exactement la durée des rémissions. On pourrait donc, en étant raisonnablement optimiste, imaginer une évolution comparable à l'épilation laser, à savoir 3 ou 4 séances initiales, puis une séance d'entretien, "de temps en temps"...

Bibliographie

1. ASLAM A, OWEN CM. Fashions change but tattoos are forever: time to regret. *Br J Dermatol*, 2013;169:1364-1366.
2. BENCINI PL, CAZZANIGA S, TOURLAKI A *et al.* Removal of tattoos by q-switched laser: variables influencing outcome and sequelae in a large cohort of treated patients. *Arch dermatol*, 2012;148:1364-1369.

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

Nouvelles données de tolérance pour l'aprémilast

Des résultats de tolérance à long terme issus des essais cliniques en cours sur l'aprémilast, un inhibiteur sélectif oral de la phosphodiesterase 4 (PDE4), ont été présentés lors du congrès annuel de l'Académie Américaine de Dermatologie qui s'est tenu en mars dernier à Washington. Les analyses des données de tolérance *poolées* provenant des essais ESTEEM 1 et 2 – menés sur 182 semaines chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère candidats à une photothérapie ou à un traitement systémique – ainsi que les 3 ans de données de tolérance *poolées* à partir des essais PALACE 1 à 3 chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique actif, ont été rapportés lors du symposium intitulé "Pearls from the Posters".

Comparativement aux résultats de tolérance des études ESTEEM précédemment rapportés sur les 52 premières semaines de traitement par 30 mg d'aprémilast 2 × jour, les données provenant des 182 semaines n'ont montré aucune augmentation des taux ajustés en fonction de l'exposition.

Les événements indésirables les plus fréquents étaient des infections des voies respiratoires supérieures, des diarrhées, des nausées, des rhinopharyngites, des céphalées de tension et des céphalées. La majorité des événements indésirables signalés se sont produits pendant les 52 premières semaines de traitement. Il n'a été observé aucune augmentation de la gravité ou de la fréquence des événements indésirables lors de l'exposition à long terme. Dans la plupart des cas, les diarrhées et les nausées étaient légères à modérées, elles se sont produites pendant la première semaine d'administration et se sont généralement résolues en 1 mois.

Les données *poolées* de tolérance issues des essais PALACE 1 à 3 menés chez 721 patients atteints de rhumatisme psoriasique actif, traités par 20 mg ou 30 mg d'OTEZLA 2 × jour et ayant reçu un traitement de fond (DMARD) – y compris du méthotrexate – pendant 156 semaines maximum, confirmaient les résultats d'analyses des essais ESTEEM.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Celgene.

TRAITEMENT DES KÉRATOSES ACTINIQUES (KA) FINES OU NON-HYPERKÉRATOSIQUES ET NON PIGMENTÉES DU VISAGE ET DU CUIR CHEVELU CHEZ L'ADULTE

PLACE DE METVIXIA DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE : KÉRATOSES ACTINIQUES : TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION, EN ALTERNATIVE À LA CRYOTHÉRAPIE, DANS LES LÉSIONS MULTIPLES, FINES OU NON-HYPERKÉRATOSIQUES ET NON PIGMENTÉES DU VISAGE ET DU CUIR CHEVELU.

NOUVEAU MODE D'UTILISATION

Photothérapie dynamique
2 heures en lumière du jour

METVIXIA[®]
aminolevulinate de méthyle 168 mg/g Crème

TRAITEMENT TOPIQUE SÉLECTIF DES CHAMPS DE CANCÉRISATION

METVIXIA[®] est indiqué chez les adultes. Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. Traitement des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué. **Place de Metvixia dans la Stratégie Thérapeutique : Kératoses actiniques** : traitement de première intention, en alternative à la cryothérapie, dans les lésions multiples, fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. **Carcinomes basocellulaires superficiels non récidivants du tronc, des membres et du cou** : traitement de seconde intention lorsque la chirurgie est impossible en cas de lésions étendues, multiples ou de localisation difficilement accessible à la chirurgie. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. **Carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés** : traitement de seconde intention, lorsque la chirurgie est impossible en cas de lésions étendues, multiples ou de localisation difficilement accessible à la chirurgie, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.