Revue de presse

Sous les feux de l'actualité

→ **E. DELAPORTE**
Service de Dermatologie, Hôpital Nord, MARSEILLE.

Dermatite atopique : les émollients pour le bain sont inutiles !

Santer M, Ridd MJ, Francis NA *et al.* Emollient bath additives fort the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomised controlled trial of clinical and cost effectiveness. *BMJ*, 2018;361:k1332.
Stuart B, Rumsby K, Santer M *et al.* Feasibility of weekly participant-reported data collection in a pragmatic randomised controlled trial in primary care: experiences from the BATHE trial (Bath Additives for the Treatment of cHildhood Eczema). *Trials*, 2018;19:582.
Santer M, Rumsby K, Ridd MJ *et al.* Adding emollient bath additives to standard eczema management for children with eczema: the BATHE RCT. *Health Technol Assess*, 2018;22:1-116.

En novembre 2015, une équipe britannique composée de spécialistes en soins primaires annonçait dans le *British Medical Journal (BMJ Open*, 2015;5:E009575) la mise en place d'une étude randomisée multicentrique, the BATHE trial (*Bath Additives for the Treatment of cHildhood Eczema*), visant à évaluer l'intérêt et le coût des émollients pour le bain (huile et amidon de blé) dans le traitement de la dermatite atopique (DA). Trois ans et 3 publications plus tard, dont la dernière est un rapport de plus de 100 pages, le verdict est tombé : inutiles !

96 GP (*general practitioners*) du Pays de Galles et du sud de l'Angleterre ont participé à cette étude qui s'est déroulée entre décembre 2014 et mai 2016. 482 enfants âgés de 1 à 12 ans (moyenne 5 ans) ont été évalués sur une période de 1 an selon qu'ils avaient (n = 264) ou non (n = 218), en plus de leur traitement habituel, un émollient pour le bain.

Le POEM (*Patient Oriented Eczema Measure*) était évalué toutes les semaines pendant 4 mois ainsi que l'évolution de la DA sur 1 an (évaluation mensuelle du POEM, nombre de poussées, qualité de vie avec 2 scores différents, quantité prescrite de dermocorticoïdes ou d'inhibiteurs topiques de la calcineurine).

Après ajustement sur le degré de sévérité, l'origine ethnique, l'usage de dermocorticoïdes et de produits de toilette sans savon, aucune différence n'était observée entre les 2 groupes.

Les auteurs concluent qu'une économie substantielle peut ainsi être réalisée par les familles, tenant compte du fait que le coût des émollients pour le bain représente environ 1/3 du coût total du traitement de la DA de l'enfant (page 47 du rapport).

Effets des UV sur l'humeur et le bien-être : le retour de la vitamine D !

Velava BI, van Bezooijen RL, Chel VGM *et al.* Effect of ultraviolet light on mood, depressive disorders and well-being. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2018;34:288-297.

Les UV, c'est comme les sulfamides. Selon que vous en parlez avec des spécialistes de la santé publique ou des psychiatres (les UV), des infectiologues (les sulfamides) ou des dermatologues (les deux), le son de cloche sera très différent.

Nous savons tous plus ou moins intuitivement que les UV ont un effet positif sur le moral et l'humeur de nos concitoyens et qu'ils peuvent être un traitement des dépressions saisonnières, voire les prévenir. Rien de surprenant, donc, à ce que cette revue nous vienne des Pays-Bas et ne soit pas l'œuvre de dermatologues, trop occupés à en soigner les effets nocifs (des UV), faute de réussir à les prévenir…

Intuitivement, et les études fiables sur le sujet ne sont pas nombreuses puisque les auteurs n'en ont trouvé que 7 qui, malgré leur grande hétérogénéité méthodologique – rayonnements utilisés et zones irradiées, UVA, UVB, UVA-UVB (peau), lumière blanche (yeux), méthodes d'évaluation, effectifs… – semblent bien en faveur d'effets bénéfiques des UV sur les troubles de l'humeur (6 sur les 7). Ces effets pourraient être médiés par la vitamine D dont on sait maintenant que des récepteurs sont présents dans le cerveau. Les auteurs n'oublient évidemment pas de mentionner l'axe neuro-endocrino-immuno-cutané qui est loin d'avoir livré ses secrets !

Bref, encore un article qui conclut que "*more research is warranted to confirm and document this correlation*"… En clair, on ne sait pas pourquoi c'est efficace, mais ça l'est. Nos aïeux

le savaient, eux, qui mangeaient du foie de morue et prenaient le temps de regarder le ciel.

Traitement de la maladie de Paget extra-mammaire par l'imiquimod et la photothérapie dynamique

Apalla Z, Lallas A, Tsorova A *et al.* Complete response of extramammary Paget's disease with imiquimod and PDT: report of two cases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2018;34:273-275.

Quand l'exérèse large, traitement de référence de la maladie de Paget extra-mammaire (MPEM), risque d'être trop mutilante, fonctionnellement lourde ou refusée par le patient, les alternatives ne sont pas nombreuses. La radiothérapie a longtemps été proposée dans cette situation. Plus récemment, la photothérapie dynamique (PTD) et l'imiquimod ont été utilisés mais leur efficacité et leurs utilisations respectives sont difficiles à évaluer. Il semblerait que la combinaison des deux soit intéressante.

Les auteurs grecs de cette lettre à l'éditeur ont traité 2 patients avec succès, rémission complète et maintien du résultat clinique et histologique à 1 an. Leurs observations font suite à un premier article de 2014 dans lequel était rapportée la guérison sans récidive à 24 et 36 mois de 2 patients.

Les auteurs insistent sur la probable synergie d'action entre les 2 traitements rendant compte de meilleurs résultats que ceux obtenus avec l'un ou l'autre des traitements utilisés seuls, et sur la bonne tolérance de cette combinaison (2 séances de PTD à 1 semaine d'intervalle suivies de l'application d'imiquimod à 5 % tous les jours pendant 6 à 12 semaines).

Une alternative à discuter moyennant une stricte surveillance après traitement, et à évaluer évidemment sur un nombre de cas plus important et sur le long terme.

Connaissez-vous *Roseomonas mucosa* ?

Myles IA, Earland NJ, Anderson ED *et al.* First-in-human microbiome transplantation with Roseomonas mucosa for atopic dermatitis. *JCI Insight*, 2018;3:e120608.

Si oui, vous êtes un spécialiste du microbiome cutané et vous pouvez passer au résumé suivant. Sinon, lisez l'article de Myles *et al.* ou la revue générale de Paller *et al.* parue dans le JACI de janvier (*J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:26-35).

Il est désormais admis que la moindre diversité du microbiome cutané dans la dermatite atopique (DA) aboutit à l'augmentation de la colonisation par des bactéries pathogènes, principalement *S. aureus*.

Myles *et al.* ont d'abord montré que l'application cutanée d'un bacille gram négatif commensal *Roseomonas mucosa* (Rm) isolé à partir de volontaires sains était susceptible d'améliorer les lésions d'eczéma dans un modèle murin de DA. À l'inverse, la même bactérie isolée à partir de la peau de patients atopiques pouvait aggraver les lésions ou rester sans effet. L'étape suivante consistait donc à vérifier ses résultats *in vivo* chez l'Homme.

Dans une étude ouverte de phase I/II dans laquelle ont été inclus 10 adultes et 5 enfants, les auteurs rapportent l'effet favorable (sauf sur les lésions des mains) sur les manifestations cliniques (SCORAD) et le prurit, ainsi que sur le portage de *S. aureus,* de la transplantation de souches de Rm obtenues à partir de volontaires sains.

Pour les adultes, le protocole comprenait 2 applications par semaine pendant 6 semaines d'une solution de sucrose contenant une quantité croissante de Rm sur les plis des coudes plus une zone au choix du patient, puis une période de *wash-out* de 4 semaines.

Les enfants ont été traités 2 fois par semaine pendant 16 semaines sur toutes les lésions lésées.

Ces résultats obtenus en l'absence d'effets indésirables sont, certes, très préliminaires mais encourageants. Il reste beaucoup de chemin à parcourir avant que la modulation de la flore bactérienne ne devienne une option thérapeutique dans la DA, à moins que la solution ne nous vienne du microbiome digestif… mais cela est une autre histoire.

Le vaccin contre l'acné est peut-être pour après-demain !

Wang Y, Hata TR, Tong YL *et al.* The anti-inflammatory activities of Propionibacterium acnes CAMP factor-targeted acne vaccines. *J Invest Dermatol*, 2018;138:2355-2364.

C'est la conclusion des auteurs d'un article paru dans le JID qui se sont intéressés à un facteur de virulence pro-inflammatoire essentiel sécrété par le *Cutibacterium acnes* (anciennement *Propionibacterium acnes*), la molécule CAMP (Christie-Atkins-Munch-Petersen).

Cette équipe a d'abord montré voici quelques années, dans un modèle murin, que la vaccination avec du *P. acnes* inactivé réduisait significativement l'inflammation induite par ce germe, puis que des résultats identiques étaient observés en utilisant le facteur CAMP, toxine immunogène. Les souris

Revue de presse

ayant secrété des anticorps contre le facteur CAMP avaient, après injection intradermique de *P. acnes*, une moindre colonisation par la bactérie, une réduction de l'inflammation et de l'œdème de l'oreille et une baisse de la synthèse de la cytokine MIP-2 (équivalent murin de l'IL8 humaine), surtout quand des sels d'aluminium étaient utilisés comme adjuvant au vaccin.

La suite du travail a consisté à montrer l'intérêt de ces résultats dans un modèle *ex vivo* d'acné. L'incubation *ex vivo* d'explants de peau lésée avec un anticorps monoclonal antifacteur CAMP pendant 24 heures diminue la production d'IL8 et d'IL-1β, principales cytokines pro-inflammatoires présentes dans les lésions d'acné chez l'homme (avec les IL4, 10, 1α et 17A, l'interféron γ et le TNF), mais également la sécrétion d'IL6 par les sébocytes. Il faut maintenant fabriquer un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur CAMP et vérifier son efficacité après injection intralésionnelle avant d'envisager son utilisation vaccinale.

Les inhibiteurs de JAK par voie topique : décevants !

Hosking AM, Juhasz M, Mesinkovska NA. Topical Janus kinase inhibitors: a review of applications in Dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:535-544.

La voie JAK (Janus kinase) est la voie d'activation de plus de 56 cytokines et facteurs de croissance. Les JAK (1, 2, 3 et TYK 2) sont des tyrosines kinases intracytoplasmiques dont l'activation stimule la phosphorylation des protéines STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*) qui induisent alors la transcription des gènes cibles.

Actuellement, deux de ces petites molécules prises *per os* sont commercialisées – le tofacitinib et le baricitinib – avec les AMM respectives suivantes : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, rectocolite hémorragique (tofacitinib) et polyarthrite rhumatoïde (baricitinib). Les indications pourraient être élargies dans un proche avenir à la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), au lupus, au syndrome de Gougerot-Sjögren et à certaines dermatoses.

Du fait d'effets secondaires pouvant être sévères, en particulier le surrisque infectieux (zona ++) et les dyslipidémies, le développement topique de ces molécules a été envisagé pour certaines indications dermatologiques.

Dans cette revue (il ne s'agit pas d'une méta-analyse), les auteurs font le point sur les données actuelles à partir des articles parus jusqu'en novembre 2017. Ils en ont ainsi analysé 11 sur les 55 présélectionnés, totalisant 924 patients traités pour psoriasis, dermatite atopique, pelade et vitiligo.

Concernant le psoriasis et la dermatite atopique, les essais randomisés dont on dispose montrent que les anti-JAK topiques sont moyennement efficaces. Pour le vitiligo, seule la localisation faciale semble une bonne indication. Quant à la pelade, les 3 articles totalisant 8 patients ne permettent pas de tirer des conclusions fiables.

Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté mais des infections des voies aérodigestives supérieures (VADS) et urinaires, des céphalées, des augmentations des CPK et des irritations au site d'application ont été observées.

En conclusion : résultats décevants pour le moment mais il ne s'agit que d'études de phase II (a ou b) et de cas cliniques avec des effectifs faibles. Il est donc nécessaire d'attendre les résultats des études des phases III et IV pour se faire une idée précise et déterminer les indications ainsi que le positionnement de ces traitements locaux dans notre arsenal thérapeutique.

Thalidomide : avec ou sans thromboprophylaxie ?

Chasset F, Arnaud L, Francès C. Thromboprophylaxis and thalidomide in the noncancer setting: Toward an algorithm that is based on patient risk factors and underlying disease? *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:e47-48.

En attendant l'évaluation prospective d'un algorithme décisionnel basé sur les facteurs de risque du patient et la maladie traitée, qu'ils se proposent de réaliser, Camille Francès et ses collaborateurs nous conseillent la prescription conjointe de petites doses d'aspirine malgré l'absence de preuves formelles quant à l'intérêt de cette prescription dans les indications dermatologiques du thalidomide.

Dans une réponse à une lettre (JAAD, 2018;79:e45-46) ayant fait suite à leur publication sur le risque thromboembolique du thalidomide dans le lupus (JAAD, 2019;79:162-165), dans laquelle la remarque leur était faite d'un "*unmet need for robust evidence*", les auteurs expliquent leur position.

Dans certaines indications, comme le lupus discoïde, la maladie de Behçet et l'érythème noueux lépreux, il semble que la balance bénéfice/risque soit favorable à une thromboprophylaxie, surtout si des facteurs de risque comme le tabagisme, l'hypercholestérolémie et les antécédents de thrombose sont présents.

Dans le lupus, la posologie progressive (début à 50 mg/jour) et l'association à l'hydroxychloroquine sont également recommandées pour leur effet protecteur.

Dans les autres indications (aphtose, lichen érosif, prurigo), la prescription de la thromboprophylaxie doit être discutée au cas par cas.

Les réadmissions précoces en hospitalisation : une source potentielle d'économies substantielles !

Arnold JD, Crockett RM, Kirkorian AY. Hospital readmissions among patients with skin disease: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:696-701.

Cet article, le premier du genre sur cette thématique, fait un état des lieux des réadmissions en hospitalisation dans le mois suivant la sortie quelle qu'en soit l'indication chez des malades admis initialement pour un motif dermatologique.

Il existe aux États-Unis un programme, le HRRP (*Hospital Readmissions Reduction Program*), chargé de sanctionner les établissements dont les taux de réadmissions, toutes causes confondues, excèdent ceux de la moyenne nationale. Ce programme a été mis en place eu égard au coût sociétal généré évalué à 41 milliards de dollars par an.

Une base de données spécifique est donc disponible et les auteurs ont mené une étude rétrospective à l'échelle du pays pour l'année 2014.

Les admissions pour motif dermatologique étaient au nombre de 647 251, sur un total de 27 698 101 (***tableau I***).

Le pourcentage de réadmissions était de 12,63 % pour les patients dermatologiques contre 13,90 % tous motifs d'hospitalisation confondus. Le ***tableau I*** recense les 22 catégories de dermatoses et permet d'identifier 5 cadres nosologiques (correspondant au diagnostic principal mentionné dans la lettre de sortie) pour lesquels les taux de réadmissions dépassent 20 % : lymphomes cutanés, maladies de système, génodermatoses (*Xeroderma pigmentosum* [XP], ichtyoses congénitales…), parasitoses et ulcères.

Le coût de ces réadmissions précoces a été évalué à un peu plus d'un milliard de dollars et des facteurs prédictifs ressortent de cette étude : affiliation à Medicaid (équivalent de notre CMU) ou Medicare (couverture sociale pour les plus de 65 ans), patients issus de milieux socio-économiques défavorisés, nombre élevé de comorbidités et structure d'hospitalisation à type de grand centre universitaire (par opposition aux petites structures de province ou aux hôpitaux urbains non universitaires). Pour ce dernier facteur, l'effet centre est évident avec des patients plus "lourds" et socialement moins favorisés.

L'analyse fine d'une telle étude est complexe du fait de l'importante hétérogénéité de la population ciblée, de la méconnaissance du motif de réadmission, de l'absence de renseignements sur la programmation ou non d'un suivi post-hospitalisation, de l'absence de distinguo entre le motif principal (voir les

Rang	Catégorie de dermatose	Nombre de séjours initiaux	Taux de réadmissions toutes causes confondues à 30 jours	
			Nombre de réadmissions	Taux de réadmissions (IC 95 %)
1	Lymphome cutané	1 517	601	39,63 % (37,17-42,09)
2	Maladies du tissu conjonctif	15 719	4 131	26,28 % (25,59-26,97)
3	Anomalies congénitales cutanées	305	73	23,86 % (19,07-28,65)
4	Infestations	393	82	20,87 % (16,85-24,89)
5	Ulcères	40 715	8 339	20,48 % (20,09-20,87)
6	Maladies bulleuses	2 664	468	17,58 % (16,13-19,02)
7	Infections fongiques	920	153	16,61 % (14,21-19,02)
8	Prurits	654	105	16,10 % (13,28-18,91)
9	Cancers de la peau non mélanomiques	4 679	727	15,53 % (14,49-16,57)
10	Psoriasis	1 817	263	14,45 % (12,83-16,07)
11	Troubles des glandes sudoripares	4 427	621	14,03 % (13,01-15,06)
12	Éruptions médicamenteuses	8 700	1 206	13,86 % (13,14-14,59)
13	Dermites de contact	3 309	443	13,39 % (12,23-14,55)
14	Mélanome	2 298	285	12,42 % (11,07-13,77)
15	Maladies virales	11 561	1 364	11,80 % (11,21-12,39)
16	Vitiligo et mélasma	20	-	11,64 % (0,00-25,53)
17	Infections bactériennes cutanées	536 950	62 031	11,55 % (11,47-11,64)
18	Maladies des ongles et des cheveux	430	48	11,09 % (8,12-14,06)
19	Acné, couperose et dermatite séborrhéique	111	11	9,95 % (4,39-15,50)
20	Urticaire	2 172	206	9,49 % (8,26-10,72)
21	Excroissances cutanées non cancéreuses	7 355	575	7,82 % (7,21-8,43)
22	Dermatite atopique	536	36	6,77 % (4,65-8,90)
	Toutes les admissions en dermatologie	**647 251**	**81 900**	**12,63 % (12,55-12,71)**
	Toutes les admissions	**27 698 101**	**3 850 951**	**13,90 % (13,89-13,92)**

Tableau I : Taux de réadmissions toutes causes confondues à 30 jours pour les hospitalisations en dermatologie.

Revue de presse

cadres nosologiques, ***tableau I***) et le motif réel d'hospitalisation, et de l'absence de données quant à d'éventuelles réadmissions dans un établissement d'un autre État. Cependant, les auteurs pointent du doigt l'organisation du suivi post-hospitalisation, absente ou inappropriée, l'indigence de la coordination des soins à domicile, l'absence d'éducation thérapeutique du patient… Rien d'étonnant (c'est aussi notre quotidien) à ce que ces facteurs cumulés, surtout quand ils concernent des patients socialement défavorisés, soient à l'origine d'hospitalisations évitables !

Les auteurs américains de cet article publié dans une revue américaine se gardent bien de commenter le fait que l'affiliation à Medicaid (OR 1,61)/Medicare (OR 1,55) soit identifiée comme des facteurs de forte probabilité de réadmission. *Politically correct !*

Et l'on reparle de CARD14…

Craiglow BG, Boyden LM, Hu R *et al.* CARD14-associated papulosquamous eruption: A spectrum including features of psoriasis and pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:487-494.

CARD14 est une protéine de la famille "*caspase recruitment domain*" qui augmente l'activité du facteur de transcription nucléaire NF-kB. Les formes mutées de la protéine entraînent une majoration de l'activation de ce facteur nucléaire, ce qui aboutit à une transcription excessive de gènes associés, entre autres, au psoriasis.

En 2013, dans sa chronique génomique publiée dans les *Annales* (*Ann Dermatol Vénéréol*, 2013;140: 65-66), Olivier Dereure écrivait : "*Les formes familiales du pityriasis rubra pilaire (PRP) transmises sur un mode autosomique dominant pourraient également être liées à des mutations hétérozygotes de CARD14, ce qui semble indiquer que le PRP familial est une maladie allélique à certaines formes génétiques de psoriasis familial.*"

Nous avons eu depuis confirmation que des mutations du gène codant CARD14 sont effectivement impliquées dans le PRP familial, le psoriasis pustuleux et le psoriasis associé à une atteinte articulaire.

Les auteurs de cet article du JAAD définissent le concept de CAPE pour "*CARD14-associated papulosquamous eruption*". En effet, ils ont observé que les patients mutés pour CARD14 avaient parfois une dermatose mixte, empruntant au psoriasis et au PRP, de diagnostic difficile.

À partir de 15 familles dont les membres présentent des mutations du gène codant CARD14, ils individualisent une entité dont les caractéristiques sont les suivantes :
– une histoire familiale de psoriasis ou de PRP ;
– un début précoce de la dermatose vers l'âge de 1 an ;
– une dermatose psoriasis-*like* ou PRP-*like* prédominante ou des signes cliniques de ces deux affections ;
– une atteinte faciale caractérisée par des macules ou des plaques rosées bien limitées de disposition symétrique des joues, de la zone cutanée supralabiale et du menton mais épargnant la zone cutanée infralabiale ;
– un érythème des oreilles ;
– une kératodermie palmoplantaire ;
– une résistance aux traitements systémiques conventionnels dont les rétinoïdes, le méthotrexate et les anti-TNF ;
– enfin, une bonne réponse à l'ustekinumab, mais avec des doses plus fortes ou une fréquence d'administration augmentée nécessaire au maintien de l'efficacité.

Pour ma part, j'ai pris une veste récemment pour être passé à côté d'une CAPE ! Ouvrez l'œil, et le bon…